

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PHÉNACÉTINE
(VARIÉTÉ PARA)

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 6 Juin 1889

PAR

Charles-Georges-Arnold SPECKER

Né le 15 Janvier 1864, à Soultzmatt (Haut-Rhin)

EX-INTERNE DES HOPITAUX

CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE NANCY

Examineurs : { MM. BERNHEIM, *Président*,
 SPILLMANN, professeur,
 SCHMITT, agrégé.
 P. PARISOT, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1889

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
PHÉNACÉTINE
(VARIÉTÉ PARA)

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 6 Juin 1889

PAR

Charles-Georges-Arnold SPECKER

Né le 15 Janvier 1864, à Soultzmatt (Haut-Rhin)

EX-INTERNE DES HOPITAUX

CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE NANCY

Examineurs : { MM. BERNHEIM, *Président*,
SPILLMANN, professeur,
SCHMITT, agrégé.
P. PARISOT, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

—
1889

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. HEYDENREICH, A O.

Doyens honoraires : MM. STOLTZ C ✱, I O, TOURDES O ✱, I O.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C ✱, I O, TOURDES O ✱, I O,

V. PARISOT ✱, I O, HERRGOTT ✱, I O, ROUSSEL ✱, I O, DEMANGE ✱, I O, BÉCHET, I O

Matière médicale et Thérapeutique.....	M. COZE ✱, I O,*professeur.
Pathologie générale et Pathologie interne.	M. HECHT ✱, I O, professeur.
Physiologie.....	M. BEAUNIS ✱, I O, professeur.
Anatomie et Physiologie pathologiques..	M. FELTZ ✱, I O, professeur.
Clinique médicale.....	M. BERNHEIM, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, I O, professeur.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER, A O, professeur.
Hygiène.....	M. POINCARÉ ✱, I O, professeur.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. HEYDENREICH, A O, professeur.
Pathologie externe.....	M. WEISS, A O, professeur.
Chimie médicale et Toxicologie.....	M. GARNIER, A O, professeur.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I O, professeur.
Clinique obstétricale et accouchements....	{ M. A. HERRGOTT, A O, professeur.
	{ M. E. PARISOT, A O, professeur adjoint.
Botanique et Histoire naturelle médicales.	M. MACÉ, A O, agrégé, chargé du cours.
Histologie.....	M. BARABAN, A O, agrégé, chargé du cours.
Médecine légale.....	M. DEMANGE, A O, professeur.
Anatomie descriptive.....	M. N...., professeur.

COURS ANNEXES

Clinique des maladies mentales.....	M. LANGLOIS, chargé du cours.
Clinique des maladies des vieillards.....	M. P. PARISOT, agrégé, chargé du cours.
Clinique des maladies des yeux.....	M. ROHMER, A O, agrégé, ch. du cours.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. SCHMITT, A O, agrégé, ch. du cours.
Clinique des maladies des enfants.....	M. SIMON, agrégé, chargé du cours.
Accouchements.....	M. REMY, agrégé, chargé du cours.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SCHMITT, A O.	MM. MACÉ, A O.	MM. VAUTRIN.
ROHMER, A O.	GUÉRIN.	SIMON.
BARABAN, A O.	RENÉ, A O.	REMY.
BAGNÉRIS, A O.	NICOLAS.	P. PARISOT.

AGRÉGÉ LIBRE : M. SCHLAGDENHAUFFEN, I O.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS ✱, A O, Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MON GRAND PÈRE LE DOCTEUR ARNOLD

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555004_0031

INTRODUCTION

La question des antithermiques a, depuis quelques années, attiré d'une façon spéciale l'attention du public médical ; médication nouvelle, elle a rencontré de nombreux partisans, mais elle compte aussi des adversaires. Tandis que les uns refusent de combattre la fièvre, la considérant comme une réaction heureuse de la nature, les autres préconisent l'emploi des antipyrétiques et s'appliquent à leur recherche et à leur étude. Nous nous sommes proposé de contribuer dans la mesure de nos moyens à cette étude, et nous venons aujourd'hui exposer les résultats que nous avons obtenus avec la Phénacétine, nouvel antipyrétique rival de l'antipyrine et de l'antifébrine ses prédécesseurs.

Mais avant d'aborder notre sujet, nous voulons nous acquitter d'une dette que nous avons contractée envers notre honoré maître, M. le professeur Bernheim, dont nous avons été successivement l'externe, l'interne et le chef de clinique. Nous le prions de recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre vive reconnaissance pour la haute bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner dans le cours de nos études médicales et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse ; nous garderons de notre maître le plus précieux souvenir.

Interne pendant quelques mois seulement au service de M. le professeur A. Hergott, nous regrettons de n'avoir pu suivre plus longtemps ses intéressantes cliniques ; les preuves de sympathie qu'il nous a prodiguées pendant les courts instants que nous avons passés auprès de lui, lui ont acquis notre entière reconnaissance.

Nous devons aussi un tribut de remerciements à M. le professeur Coze ; c'est dans son laboratoire et avec l'aide de ses savants conseils que nous avons pu faire l'étude si délicate des phénomènes physiologiques produits par la phénacétine.

Que M. le professeur agrégé Parisot, dont nous avons pu apprécier le dévouement pendant notre année d'internat, veuille bien accepter l'expression de notre sincère gratitude.

Merci enfin à mon ami Thorion, chef des travaux chimiques, et à mon ami le docteur Fistié, directeur du laboratoire des cliniques, pour l'empressement avec lequel ils ont mis à notre disposition leurs connaissances chimiques.

Division du sujet. — L'étude de la phénacétine se divise naturellement en trois parties : une partie chimique, dans laquelle nous donnerons la composition du produit, ses propriétés, ses réactions ; une partie physiologique, dans laquelle nous étudierons l'action du médicament sur l'organisme sain ; une partie clinique, dans laquelle nous étudierons l'action du médicament sur l'organisme malade. Dans un dernier et court chapitre, nous tirerons les conclusions de notre travail.

HISTORIQUE GÉNÉRAL

La découverte de la phénacétine est relativement récente ; elle date du mois de février 1887, et est due à Hinsberg et Kast, de Fribourg (1). Expérimenté pendant quelques jours in animâ vili et reconnu inoffensif, ce médicament fut envoyé au docteur Kobler, de Vienne, qui en étudia les effets antithermiques sous la direction du professeur Bamberger, et publia ses résultats dans la revue médicale hebdomadaire de Vienne (2). Cette revue avait à peine paru que la phénacétine était déjà mise à l'étude sur divers points à la fois. En Russie, elle est expérimentée par le docteur Gueorguiewski ; ces expériences sont relatées dans le « Wratsch » (3), et reproduites par M. Hirschberg dans le bulletin général de thérapeutique (4). En Allemagne, le docteur Hugo Hoppe, de Berlin, administre la phénacétine à une vingtaine de malades et nous communique ses résultats dans la dissertation inaugurale « über die Wirkung des Acetphenetidin » (5). Quelque temps après Muller (6),

(1) Journal de Pharmacie, 87.

(2) Wiener, med. Wochenschrift, nos 26-27. An. 87.

(3) Wratsch, n° 5, An. 88.

(4) Bulletin général de Thérapeutique, 30 mai 88.

(5) Thèse de Berlin, 24 dec. 87.

(6) Bulletin général de Thérapeutique, 8 août 1888.

adresse au Congrès de médecine interne de Berlin, une note sur les effets thérapeutiques de ce nouvel antipyrétique. En Italie, les docteurs Miraschi et Rifati, font paraître sur ce même médicament un travail assez complet qui a été lu à la Société de médecine de Salonique, séance du 10 mai 1888 et résumé dans le bulletin général de thérapeutique du 15 juin 1888 ; et le docteur Pesce, entreprend dans le service du professeur Bozzolo, de Turin, une série de recherches sur l'action antipyrétique, antirhumatisme et analgésique de la phénacétine ; ses conclusions basées sur quinze observations cliniques ont été rapportées dans les « nouveaux remèdes » (1).

Enfin, en France, la phénacétine a été étudiée simultanément à Paris, à Lyon et à Nancy ; le 14 mars 1888, M. Bernheim a fait à la Société de médecine de Nancy, une communication sur les propriétés antithermiques et analgésiques de la phénacétine ; dans cette communication, les principales conclusions cliniques relatives à l'action antipyrétique, telles qu'elles seront exposées dans l'étude clinique furent mentionnées. Tandis que le professeur Dujardin-Beaumetz, toujours à l'affût des nouveaux remèdes et des nouvelles médications, appelle l'attention de ses collègues de la Société de thérapeutique sur la phénacétine, le professeur Lépine, de Lyon, annonce dans la « Semaine médicale » qu'il va étudier ce même médicament. Nos recherches datent de la

(1) Les nouveaux remèdes, 8 juin 1888.

même époque; nous les avons entreprises au service et sous la direction de notre maître M. le professeur Bernheim, et ce sont les résultats que nous avons obtenus que nous voulons exposer dans notre travail.

A côté des travaux importants que nous avons déjà cités, nous devons aussi, pour être complet, signaler quelques observations détachées qui ont paru dans nos journaux. C'est ainsi que le professeur Rumpf (1), les professeurs Césari et Burani (2), les docteurs Heusner (3), Rohden (4), Robert Bell (5) et Greenfell (6) ont tour à tour rapporté quelques observations personnelles. Nous ne pouvons donner ici le résumé de toutes ces observations; nous y reviendrons dans le courant de notre thèse.

(1) « La Phénacétine » Revue clinique hebdom. de Berlin, n° 23, 1888.

(2) *Medicina contemporanea*, page 8, 1888.

(3) « La Phénacétine » Revue mensuelle de thérapeutique.

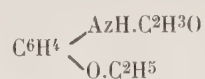
(4) « La Phénacétine » Gazette médicale hebdomadaire n° 18, 1888.

(5) *Journal médical Brit.* du 7 avril 1888.

(6) *Practitioner* mai p. 341. An. 1888.

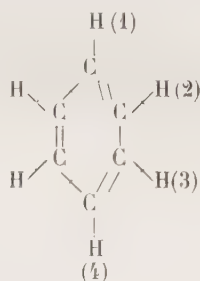
ÉTUDE CHIMIQUE

La phénacétine ou acetphénétidine correspond à la formule :



On peut donc l'envisager comme de la benzine C_6H_6 dans laquelle un H est remplacé par le groupe éthylique $\text{C}^2\text{H}^5\text{O}$ et un autre par le groupe AH^2 dont un H est lui-même remplacé par le radical acétyle CH^3O .

Selon que la substitution de ces radicaux se fait dans des carbones voisins, ou séparés par un ou par deux C H, on aura les variétés *ortho*, *méta* et *para*.



Dans la combinaison *ortho*, les H remplacés sont en (1) et (2), dans la combinaison *méta* en (1) et (3), dans la combinaison *para* en (1) et (4).

De ces trois variétés, la seule dont nous nous soyons occupé, la plus employée du reste, est la paraphénacétine.

PARA-ACETPHÉNÉTIDINE

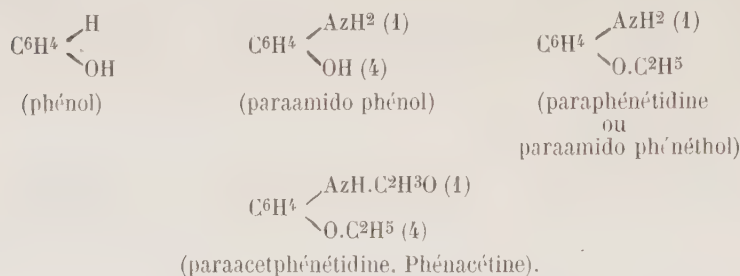
PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Cette phénacétine est une poudre cristalline blanche (phénacétine Bayer) ou gris-rosâtre (phénacétine Poirrier) ; cette variété est un peu plus légère que la première (1).

Elle n'a saveur ni odeur. Elle fond à 135°. Elle est insoluble dans l'eau froide, facilement soluble dans l'eau bouillante, mais se reprecipite au-dessous de 74°. Les acides, les alcalis étendus, la glycérine, les chlorures alcalins, les huiles en général, y compris la vaseline liquide, n'ont aucune action dissolvante. Elle se dissout en très petite proportion dans le chloroforme, relativement bien dans l'alcool (0 gr. 50 se dissolvent dans 15 gr. d'alcool à 90°, et précipitent immédiatement par addition d'eau), un peu plus dans l'éther, pourvu qu'on chauffe légèrement au bain-marie (0 gr. 50 pour 10 gr. d'éther; cette solution se précipite presque complètement par refroidissement, car à froid il faut au moins 100 gr. d'éther pour dissoudre cette quantité de phénacétine). Elle se dissout dans l'acide acétique. Insoluble dans l'acide lactique concentré ou étendu, à la température ordinaire, elle se dissout à raison de 0 gr. 20 pour 1 gr. d'acide lactique pur à 30°. Cette solution supporte sans précipiter l'addition d'eau, pourvu qu'on porte la température à 33°. Cette solubilité dans l'acide lactique peut expliquer l'absorption de la phénacétine par voie stomacale.

(1) C'est la phénacétine Bayer que nous avons constamment employée.

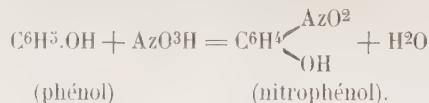
La solution aqueuse de phénacétine est neutre au tournesol.

PRÉPARATION. — La para-acetphénétidine est le dérivé acétylique de la paraphénétidine ; on désigne sous ce dernier nom l'éther éthylique du para-amidophénol. Les formules de structure suivantes font voir la relation qui existe entre la phénacétine et le phénol qui sert à la préparer :



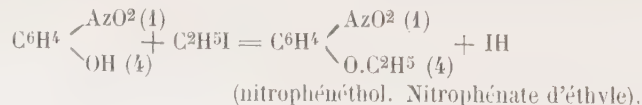
Cette préparation se fait en plusieurs temps :

1° *Introduction de dérivés nitrés dans le phénol*, en portant à une température déterminée un mélange de phénol et d'acide nitrique de dilution convenable. Il se forme de l'ortho et du para-nitrophénol :

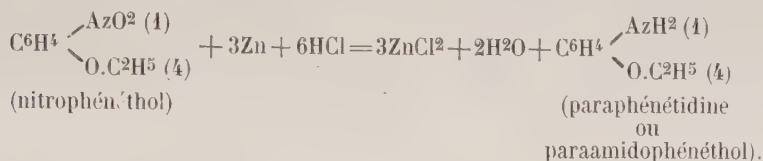


2° *Séparation des deux variétés de nitrophénol*.

3° *Ethylation* par un dérivé halogène de l'alcool éthylique (chlorure, bromure, iodure d'éthyle), du paranitrophénol débarrassé de l'ortho (dont on se servirait, au contraire, pour préparer l'orthophénacétine).

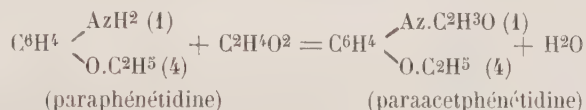


4° *Réduction*, par le fer ou le zinc et un acide, du nitrophénéthol séparé du produit non éthylé.



La paraphénétidine ainsi obtenue est enlevée par l'éther. On distille pour isoler le produit qu'on purifie ensuite.

5° *Acétylation*, en chauffant pendant quelques heures à une température élevée la phénétidine avec de l'acide acétique cristallisable.



La phénacétine est précipitée par addition d'eau et purifiée par des cristallisations successives.

Par le même procédé, en partant de l'orthonitrophénol, on obtient l'orthoacetphénétidine.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — *Chaleur*. — Chauffée dans un tube, la phénacétine fond, brunit, donne des vapeurs blanches, irritantes et laisse un résidu carbonueux. Sur une lame de platine, elle brûle avec une flamme fuligineuse sans laisser de résidu.

Chlore. — La phénacétine chauffée avec de l'eau de chlore donne des cristaux roses à peu près insolubles à froid, solubles à chaud.

D'après Ritsert (1), un centimètre cube d'une solution

(1) Pharm. Ztg. 1888, n° 2, 51.

de phénacétine dans l'acide chlorhydrique concentré, préparée à chaud, puis refroidie, donne, avec 5 gouttes d'eau chlorée récente, une coloration violette, qui, après 5 minutes est rouge-rubis intense, et pâlit en rose par une nouvelle addition d'eau de chlore. Il nous a été impossible d'obtenir cette réaction.

Brôme. — L'eau de brôme dissout la phénacétine en se décolorant; la solution chauffée devient rouge.

Acide chlorhydrique. — La phénacétine se dissout facilement dans l'acide chlorhydrique à chaud sans coloration; par refroidissement il se forme des cristaux en fines aiguilles.

Acide sulfurique. — Etendu, l'acide sulfurique dissout la phénacétine sans autre action apparente. Concentré et chauffé avec de la phénacétine solide, il donne une solution plus ou moins brune et, par addition de bichromate de potassium, un produit noir avec odeur d'aldéhyde et d'acide acétique.

Si à la solution brune, obtenue par l'action de l'acide sulfurique sur la phénacétine à une température modérée, on ajoute de l'eau, de l'ammoniaque jusqu'à neutralisation, puis quelques centimètres cubes de liqueur de Labarraque et quelques gouttes de phénol, on obtient une coloration bleue (réaction de l'aniline).

La même solution sulfurique renferme un dérivé sulfoconjugué dont la présence est démontrée par la réaction suivante : le liquide filtré après addition de carbonate de baryte en excès, ne précipitant pas par l'azotate de baryum, donne un précipité par ce réactif après ébullition avec de l'acide azotique.

La solution sulfurique de phénacétine traitée par quelques gouttes de chlorure ferrique et par un excès d'ammoniaque, donne par filtration un liquide qui présente une belle fluorescence bleue-violette.

Acide azotique. — L'acide azotique, surtout l'acide rutilant, donne avec la phénacétine, même à froid, mais mieux à chaud, un produit jaune soluble qui possède les réactions de l'acide picrique ; ainsi :

Le liquide jaune prend une coloration verte par addition de sulfate de cuivre en solution ammoniacale ;

Chauffé avec de la potasse et un peu de sulfate d'ammonium, il prend une coloration rouge intense (acide picramique).

Cependant nous devons ajouter qu'avec ce produit jaune, il nous a été impossible d'obtenir sous l'influence du cyanure de potassium en présence de l'ammoniaque à chaud, la coloration rouge intense (acide isopurpurique) que donne l'acide picrique.

Acide chromique. — Ritsert (1) indique qu'une solution de phénacétine dans l'acide chlorhydrique prend par addition d'acide chromique une teinte rouge-rubis qui se développe peu à peu et devient très-intense. Nous n'avons pu réussir cette réaction.

Si à la solution chlorhydrique on ajoute un peu d'une solution aqueuse de phénol à 3 p. 100 et quelques gouttes d'acide chromique, il se produit une coloration rouge foncée qui par l'ammoniaque devient verte (vert herbe

(1) Loco citato

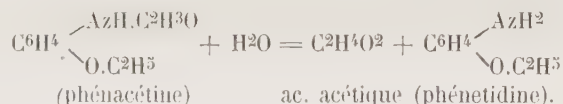
et parfois vert olive). En versant doucement l'ammoniaque le long des parois du verre de façon à ne pas mélanger les deux liquides, on observe à la fois les deux colorations.

Acide acétique. — Il dissout facilement la phénacétine.

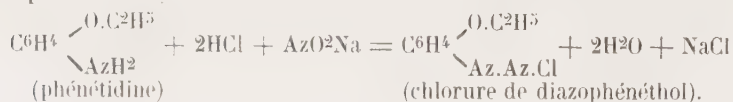
Sulfate de cuivre. — Ce sel donne au dire de tous les auteurs (1) une coloration verte avec la phénacétine. Nous n'avons jamais obtenu cette réaction, pas même après 24 heures.

Chlorure ferrique. — Une solution de phénacétine traitée par le perchlorure de fer prend à chaud une coloration rouge intense.

Matière colorante dérivée de la phénacétine. — Si l'on maintient la phénacétine à l'ébullition pendant 2 ou 3 heures avec de l'acide sulfurique à 30° Baumé, il y a perte d'acide acétique et mise en liberté de paraphénétidine.



La solution de phénétidine additionnée d'un peu d'acide chlorhydrique — le sulfate est légèrement soluble dans l'eau, le chlorhydrate très-soluble — est traitée à la température de 5° à 6° par une solution d'azotite de sodium à 1 p. 100. Il se forme du chlorure de phénéthol diazoté.



(1) Gueorguiewski Wratsch, n° 5, 1888.

un peu d'une solution de nitrite de soude au 1/100, sera versée après 5 ou 6 minutes sur une solution alcaline de bisulfonaphtol.

Nous n'insistons pas sur le *modus faciendi* de cette réaction qui vient d'être étudié en détail.

La coloration rouge-jaune obtenue pourra servir à un dosage par comparaison. Le dosage sera plus rigoureux si on fixe la matière colorante sur une fibre de laine. En ajoutant du chlorure de sodium au mélange contenant la matière colorante, on la précipite, et on la recueille sur un filtre. On la redissout dans l'eau qu'on acidule légèrement ; une flanelle blanche chauffée dans ce bain à 90° ou 95° pendant une demi-heure fixe la matière colorante. On compare le résultat avec une gamme de types obtenus de la même façon, en faisant varier la proportion de phénacétine pour un même poids de laine. On peut ainsi, d'après Gaiße (1), apprécier une différence de 0 gr. 04 dans les poids de phénacétine employés.

Les autres réactions qui permettront le plus facilement de constater l'élimination par l'urine de la phénacétine sont :

1°) L'obtention par l'ébullition avec l'acide azotique, surtout rutilant, d'un produit jaune donnant une coloration verte avec le sulfate de cuivre ammoniacal, et une coloration rouge intense quand on la chauffera avec de la potasse et un peu de sulfure d'ammonium.

2°) La coloration rouge obtenue par l'action du phénol et de l'acide chromique sur la solution chlorhydri-

(1) Etude sur les Phénacétines. Thèse de Paris, 26 juillet 1888.

que, coloration qui devient verte par addition d'ammoniaque.

3°) La coloration bleue, qu'ici l'on n'observe qu'après quelques minutes, obtenue par addition de liqueur de Labarraque et de phénol au produit de la réaction de l'acide sulfurique sur la phénacétine neutralisé par l'ammoniaque.

Ces réactions permettent de constater que la phénacétine, qui s'élimine surtout par l'urine, s'y rencontre, elle ou ses dérivés, déjà une demi-heure après l'administration du médicament, et qu'on l'y retrouve encore après 24 heures.

CARACTÈRES DE PURETÉ DE LA PARA-ACETPHÉNÉTIDINE.

— La pureté du produit se démontre par : son absence de coloration et d'odeur, son point de fusion 135°; la réaction neutre de sa solution aqueuse, et l'absence de résidu après calcination sur une lame de platine d'environ 0 gr. 50 du produit.

Si on chauffe 0 gr. 1 de phénacétine avec 2 centigrammes de lessive de soude, il ne doit pas, par addition de 3 à 4 gouttes de chloroforme, en continuant à chauffer, se produire l'odeur désagréable de l'insonitrite que donnerait l'acétanilide ou antifebrine (C. Schwarz).

ORTHO-ACETPHÉNÉTIDINE.

L'ortho-phénacétine qui a été aussi employée en médecine se présente sous l'aspect de paillettes blanches, très-légères, sans saveur ni odeur.

Elle fond à 79°. Elle est très peu soluble dans l'eau

froide, facilement soluble dans l'eau chaude et se reprécipite par abaissement de la température au-dessous de 44°. Elle est très-soluble dans le chloroforme. 3 grammes d'alcool à 90° en dissolvent 1 gramme, et de cette solution additionnée d'eau, l'ortho-phénacétine ne se précipite qu'après quelques heures.

Elle se prépare comme la paraphénacétine, mais en partant de l'ortho-nitrophénol.

Chauffée à 90° pendant deux heures avec de l'acide sulfurique à 53° Baumé, elle se dédouble en acide acétique et en ortho-phénétidine, qui donne avec l'azotite de soude et le bisulfonaphtol une matière colorante rouge-cerise. Mieux encore que pour la paraphénacétine, cette réaction peut servir non seulement à la recherche, mais encore au dosage de l'ortho-phénacétine; le dosage est même plus exact qu'avec la variété para; la matière obtenue est rouge-cerise, au lieu d'être rouge-jaune.

MÉTA-ACETPHÉNÉTIDINE

Ses paillettes blanches, sans saveur ni odeur, fondent à 96°.

Elle n'est pas employée en médecine; difficile à obtenir, elle s'est montrée, d'ailleurs, en thérapeutique, très inférieure aux ortho et para-phénacétines.

Nous avons voulu indiquer simplement ces deux variétés de phénacétine; nous n'insisterons pas d'avantage; très difficiles à obtenir, elles se sont montrées en thérapeutique inférieures à la paraphénacétine et ne sont pas employées en médecine.

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

Malgré les nombreuses publications qui ont déjà paru sur la Phénacétine, l'action de ce médicament sur l'organisme sain est encore peu connue. Les expériences physiologiques signalées se réduisent, en effet, au chiffre de trois. La première (1) est due à Hinsberg et Kast de Fribourg ; aussitôt après la découverte de leur produit, ils expérimentèrent sur un chien, à la dose de 15 à 20 centig. par kilogr. et pendant plusieurs jours, sans observer d'accidents ; cependant à la dose de 4 à 5 gram. chez un chien de moyenne taille ils auraient constaté une respiration laborieuse, des envies de vomir, de sa titubation, des vomissements et de la cyanose ; au bout de quelques heures tous ces accidents disparurent. La deuxième expérience fut faite par les docteurs Miraschi et Rifat (2). Ces deux expérimentateurs, ayant fait ingérer à une poule une solution éthérée de Phénacétine, constatèrent un abaissement thermique de 1°6 qu'ils attribuèrent à la Phénacétine ; mais cette expérience laisse à désirer et les conclusions peuvent être inexactes, la chute de la température pouvant être

(1) Ueber die Wirkung des Acetphenetidins. Centr. Bl. f. d. med. Wissensch. 1887, n° 9.

(2) Bulletin général de thérapeutique, 15 juin 1888.

attribuée avec autant de raison à l'éther qu'à la Phénacétine. Enfin la troisième expérience est due au docteur Hugo Hoppe (1) qui expérimenta la Phénacétine sur lui-même et sur un de ses amis ; à la dose de 40 centigrammes il ne constata que de légères sueurs à l'aisselle et autour de son ombilic : « il est vrai, ajoute-t-il, que mes expériences ont été faites en été et par une journée très chaude » ; à la dose de 1 gr. 50 il éprouva une sensation d'ivresse « comme à la suite de l'ingestion de quelques verres de bière » et une sensation de pesanteur à la tête avec lourdeur des paupières et baillements fréquents.

L'étude physiologique de la Phénacétine est, à la vérité, très ingrate ; malgré le grand nombre d'expériences que nous avons entreprises, nos résultats présentent peu d'intérêts par suite de la grande innocuité du médicament ; pour obtenir quelque altération organique, il faut employer des doses énormes de médicament et agir à dose toxique.

Nos expériences ont porté sur des grenouilles, des cobayes, des lapins, sur un chien et enfin sur deux personnes saines.

Nous avons opéré sur une vingtaine de grenouilles, auxquelles nous faisons ingérer le médicament par voie stomacale. A la dose physiologique de un milligramme, la Phénacétine, administrée pendant huit jours, était parfaitement tolérée. A dose toxique, 5 et 10 centigr.,

(1) Ueber die Wirkung des Acetphenetidins von Dr. Hugo Hoppe. Inaugurale. Dissertation. Berlin 1887.

elle paraît agir principalement sur le système nerveux et la sécrétion biliaire, qui est considérablement augmentée; dans ces conditions les grenouilles présentent des symptômes de paraplégie et d'anesthésie cutanée; elles restent immobiles et ne réagissent plus quand on les pince; en même temps on constate une coloration jaune intense de tous les téguments et un œdème notable des pattes et de l'abdomen. A l'autopsie la vésicule biliaire était toujours fortement dilatée et remplie de bile; dans deux cas nous avons trouvé environ 5 gr. d'un liquide ascitique. Le foie était-il diminué ou augmenté de volume? Il est difficile de le dire, le volume et le poids du foie d'une grenouille normale étant éminemment variable dans chaque cas particulier.

OBSERVATIONS

INGESTION DE 5 CENTIGRAMMES DE PHÉNACÉTINE CHEZ UNE GRENOUILLE

15 *mars*. A 4 heures de l'après-midi nous faisons ingérer à une grenouille 5 centigrammes de Phénacétine sans constater aucun phénomène pathologique dans les deux heures qui suivent l'ingestion.

16 *mars*. La grenouille est légèrement bouffie; le ventre paraît augmenté de volume; on constate à la partie externe de deux cuisses et sur les parois abdominales une coloration jaunâtre. La sensibilité paraît diminuée; la grenouille ne réagit plus après une excitation légère. La motilité est également amoindrie; la grenouille reste immobile et pour provoquer des mou-

vements on est obligé de pincer vigoureusement les pattes. Nouvelle ingestion de Phen, 0,05.

17 *mars*, Œdeme notable des parois abdominales; ascite considérable; léger œdème des deux pattes antérieures; coloration jaune intense sur le ventre et sur les cuisses, coloration jaunâtre sur le dos. La grenouille est couchée sur le ventre, les quatre pattes allongées, ne fait aucun mouvement spontané; ne réagit qu'après une excitation très violente. Nouvelle ingestion de Phénacétine 0.05.

18 *mars*. Grenouille paraît morte; ne réagit plus à aucune excitation; présente une coloration jaune intense de tous les téguments; ascite considérable; léger œdème des pattes. A l'autopsie: on constate que le cœur bat encore; à l'ouverture de la cavité abdominale, il s'écoule environ 5 gr. d'un liquide ascitique, incolore; ce liquide recueilli présente les réactions caractéristiques de la Phénacétine. Congestion intense de la muqueuse stomacale et intestinale. La vésicule biliaire est fortement dilatée, de la grosseur d'un petit pois, coloration bleuâtre; elle est remplie de bile. Les autres viscères paraissent normaux. A l'examen microscopique, on découvre dans le parenchyme hépatique un grand nombre de taches jaunes.

Dans cette expérience, ainsi que dans toutes les expériences analogues que nous avons faites sur les grenouilles, l'action de la Phénacétine sur le système nerveux a été très lente; deux heures après l'ingestion, elle était encore nulle. Cette lenteur d'action est due à la lenteur d'absorption du médicament; nous avons re-

trouvé dans l'estomac d'une grenouille, une partie du médicament ingéré vingt-quatre heure après son administration.

La tolérance pour la Phénacétine est également très grande chez les cobayes et les lapins ; nous avons pu donner pendant huit jours 10 centigr. aux premiers et 25 centigr. aux seconds sans observer aucune action nuisible. Trois lapins auxquels nous donnions la Phénacétine en suspension dans de l'eau gommeuse et par la sonde stomacale présentèrent, après chaque administration, une légère élévation de température ; mais ces phénomènes fébriles nous paraissent devoir être attribués non au médicament lui-même, mais au traumatisme opératoire, car un quatrième lapin auquel nous faisions avaler simplement la Phénacétine sans nous servir de la sonde, en prit impunément des doses de un gramme et 1 gr. 50 pendant dix jours. Dans tous ces cas l'élimination du médicament se faisaient par les urines qui donnaient les réactions caractéristiques signalées au chapitre précédent ; des analyses d'urines faites pendant un mois n'ont révélé aucune altération dans l'excrétion de l'urée et des phosphates. Ajoutons qu'à plusieurs reprises nous avons examiné le sang des animaux en expérience à l'aide de l'hématoscope de Hénocque ; la Phénacétine ne nous a pas paru exercer une action bien nette sur l'hémoglobine.

Le Chien qui a servi à nos expériences pesait 14 kil. 900 gr. ; sa température normale, prise pendant trois jours consécutifs, oscillait entre 39°5 et 40°. Nous lui avons donné la phénacétine en cachets ; des doses phy-

siologiques de 25 et même de 50 centigrammes n'ont eu aucune action ni sur la température ni sur la sécrétion biliaire. Nous avons alors donné des doses de 75 centigrammes et de un gramme et nous avons obtenu un abaissement de température variant de 2 à 5 dixièmes de degré ; en même temps les selles présentaient une légère coloration jaunâtre, phénomène en rapport avec l'exagération de la sécrétion biliaire déjà constatée chez les grenouilles. L'analyse des urines n'a révélé aucune altération dans le chiffre de l'excrétion de l'urée et des phosphates ; l'émission, il est vrai, a paru augmentée ; de 600 cent. c. elle est montée à 900 et 1000 cent. c. par jour ; cependant nous ne croyons pas pouvoir affirmer qu'il y ait une action polyurique directe, la quantité des liquides ingérés n'étant pas connue. Nous avons pu dans la suite augmenter graduellement la dose de phénacétine et donner jusqu'à 6 grammes par jour sans constater d'autres phénomènes.

Pour nous rendre compte de l'action physiologique du médicament sur l'organisme humain nous avons absorbé nous-mêmes de la phénacétine à plusieurs reprises et nous l'avons administrée également à un sujet atteint de vertige de Ménière et soumis à un régime uniforme. De ces expériences nous pouvons déduire les faits suivants :

La phénacétine ne présente aucune saveur et par suite est facilement acceptée ; elle est aussi facilement tolérée par l'estomac et ne provoque jamais de nausées ni de vomissements, jamais de crampes gastriques ni coliques ni diarrhée. Son absorption est très rapide ; une

deux heures après son ingestion, elle apparaît déjà dans les urines. Pour déterminer le moment précis de l'apparition de la phénacétine dans les urines, nous avons analysé nos urines toutes les cinq minutes, en ayant soin d'expulser chaque fois la totalité des urines; au bout de trente minutes nous obtenions déjà les réactions caractéristiques de la phénacétine; nous avons voulu savoir aussi à quel moment se faisait l'élimination maxima et pour cela nous jugions la quantité de phénacétine éliminée d'après l'intensité des colorations obtenues; ce maximum a été obtenu en moyenne trois à quatre heures après l'ingestion du médicament; puis la coloration va en s'atténuant et disparaît complètement au bout de 24 heures. La phénacétine est donc complètement éliminée 24 heures après son administration. La rapidité de l'élimination n'est pas en rapport avec la dose de phénacétine ingérée; nous avons, en effet, obtenu les mêmes résultats avec des doses de 25, 50 et 75 centigrammes. La dose n'a d'influence que sur l'intensité des colorations; celle-ci est d'autant plus prononcée que la quantité de phénacétine absorbée est plus considérable. Ajoutons que les urines ne sont pas la seule voie d'excrétion de la phénacétine; on en retrouve aussi des traces dans les sueurs et dans la salive. La Phénacétine s'élimine encore par la sécrétion lactée, d'après Cesari et Burani; ces auteurs ayant pratiqué le cathétérisme chez un enfant au sein âgé de deux mois et dont la mère avait pris dans un but thérapeutique de l'acétophénétidine obtinrent avec les urines de l'enfant les réactions caractéristiques sans qu'ils aient

observé aucun désordre provoqué par le passage du médicament dans l'organisme (*Medecina contemporanea*, 1888, n° 8).

L'appareil cardio-vasculaire ne paraît pas influencé par le médicament. Après une dose de 3 grammes de phénacétine, prise d'un seul coup, nous n'avons observé aucune modification ni dans la fréquence ni dans l'intensité des impulsions cardiaques. Le pouls a présenté sensiblement les mêmes caractères à la main et les tracés sphygmographiques, pris pendant trois heures de dix en dix minutes, ne nous ont révélé aucune altération.

Il en est de même de la respiration ; sous l'influence de 2 grammes de Phénacétine, le nombre des respirations est resté constant.

La température a présenté une légère diminution ; mais pour obtenir cet abaissement thermique il faut donner des doses considérables de Phénacétine ; à la dose de 50 centigrammes nous n'avons observé aucun changement ; à la dose de 1 et de 2 grammes la température a baissé deux fois de trois dixièmes de degré au bout de une heure.

La Phénacétine a une influence manifeste sur le système nerveux. Nous avons déjà vu qu'à dose toxique elle produit chez les grenouilles des symptômes d'anesthésie et de paraplégie. Chez l'homme, à dose physiologique, elle produit une diminution de la sensibilité cutanée ; pour nous en rendre compte nous avons mesuré le degré de sensibilité avant et après l'administration de la Phénacétine à l'aide de l'esthésiomètre ; les

chiffres suivants indiquent l'écartement qu'il a fallu donner aux deux pointes pour rendre distincte la perception des deux piqures.

Avant le médicament		1/2 heure après	Une heure après
Main. . . .	{ Face palmaire.... 0 ^c 8	1 ^c 9	0 ^c 9
	{ Face dorsale 1.8	1.9	1.8
Avant-bras	{ Face antér..... 2.2	3	2.4
	{ Face postér..... 2.4	3	2.5
Poitrine : Au niv. du sternum 1.5		2.5	1.4

Il résulte de cette observation que la diminution de la sensibilité cutanée est très prononcée déjà une demi-heure après l'ingestion du médicament et qu'elle est encore à peine sensible au bout de une heure.

Nous avons voulu aussi étudier l'action de la Phénacétine sur les combustions intra-organiques et à cet effet nous avons pendant 16 jours analysé les urines d'un sujet sain soumis à un régime uniforme ; les deux premiers et les deux derniers jours il a été laissé sans médicament ; les jours intermédiaires il a ingéré tantôt un gramme tantôt deux grammes de Phénacétine. La comparaison des diverses analyses ne nous permet pas d'attribuer au médicament une action sur les diverses excréctions contenues dans l'urine, celles-ci n'ayant varié que dans les limites physiologiques. Nos résultats concordent ainsi avec celle des docteurs Césari et Burani (1), cependant d'autres expérimentateurs et en par-

(1) *Medicina cartemporanea* 1888, n^o 8.

ticulier Gueorguiwsky (1) ont prétendu que la quantité des urines augmente et que leur densité diminue ; il y aurait augmentation de l'urée et diminution de l'acide urique.

En résumé la Phénacétine à dose physiologique n'a chez l'homme sain aucune action sur la respiration ni sur la circulation, ni sur la température, ni sur la nutrition ; elle influence le système nerveux en produisant une diminution légère de la sensibilité cutanée.

(1) Acetphénétidine far J. Gueorguiewski (Wratsch, n° 5, 1888).

ÉTUDE CLINIQUE

Nous avons vu au chapitre premier de notre thèse que la phénacétine se rapproche par sa constitution chimique de l'antipyrine et de l'antifébrine. Les propriétés cliniques de la phénacétine resserrent les liens de parenté qui unissent ces trois médicaments entre eux ; comme ces derniers, en effet, la phénacétine possède une action antithermique et une action antinévralgique et c'est à ce double point de vue que nous l'avons étudiée ; mais avant de communiquer les résultats obtenus, nous allons dire quelques mots de son mode d'administration.

Mode d'administration. — La phénacétine étant insoluble ne peut être administrée ni par voie hypodermique, ni par voie rectale ; une seule voie restait donc ouverte à son administration, la voie stomacale. Ce mode unique de l'administration de la phénacétine ne présente, d'ailleurs, aucun inconvénient, car, grâce à son peu de saveur, la phénacétine est facilement acceptée par les malades. Elle est également parfaitement bien tolérée ; jamais, dans les nombreuses fois où nous avons prescrit ce médicament, nous n'avons observé de nausées ni de vomissements qui puissent lui être imputés.

Au service de M. le professeur Bernheim, nous avons presque toujours administré la phénacétine en potion, et voici la formule que nous employions de préférence :

Phénacétine.....	X
Rhum.....	40 gram.
Eau sucrée.....	60 gram.

Dans cette potion, la phénacétine n'est pas dissoute, mais maintenue en suspension par l'alcool.

Nous recommandions au malade de prendre cette potion, soit en une seule fois, soit d'heures en heures et par cuillerée à bouche, suivant l'effet que nous voulions obtenir.

Dans quelques cas isolés où le malade acceptait difficilement la potion alcoolique nous avons administré la phénacétine dans l'eau simple ou en cachets. Ce mode d'absorption ne laisse rien à désirer.

CHAPITRE PREMIER

ACTION ANTITHERMIQUE

Nos premières expériences cliniques ont porté sur des tuberculeux; nous allons publier les résultats que nous avons obtenus sur 48 malades que nous avons suivis le thermomètre à la main, prenant la température toutes les heures.

L'administration d'une certaine dose de phénacétine est suivie d'une chute de la température, qui reste pendant quelque temps inférieure à ce qu'elle eût été sans ce médicament, puis remonte à son niveau primitif et forme ainsi une courbe thermique plus ou moins régulière dont nous allons étudier les caractères.

Disons tout d'abord que cette courbe présente un minimum plus ou moins marqué, suivant la dose de phénacétine employée. Nous avons, en effet, expérimenté ce médicament à la dose de 0,25, 0,50 centigrammes et de un gramme.

A la dose de 25 centigrammes de phénacétine, nous avons obtenu un abaissement de température qui varie suivant les cas entre 6 dixièmes de degré et 2°6. Sur vingt cas que nous avons observés; huit fois l'abaissement de la température n'a pas dépassé un degré; cinq fois il oscillait entre un et deux degrés; trois fois il a été de deux degrés; trois fois entre deux et trois degrés et enfin une fois il a atteint trois degrés.

A la dose de 50 centigrammes, sur vingt cas observés, l'abaissement de température a varié de huit dixièmes de degrés à quatre degrés; une seule fois la température n'a baissé que de huit dixièmes de degré; six fois l'abaissement maximum a été de un degré; six fois également il a oscillé entre un degré et deux degrés; deux fois il a été de deux degrés; deux fois entre deux et trois degrés; deux fois entre trois et quatre; et enfin une fois de quatre degrés.

A la dose de 1 gramme, l'abaissement de température a varié de 2° à 4°2; sur huit cas observés, l'abaissement a été quatre fois de trois degrés; une seule fois la température est tombée de 39°2 à 35°2; elle est restée à ce niveau pendant une heure.

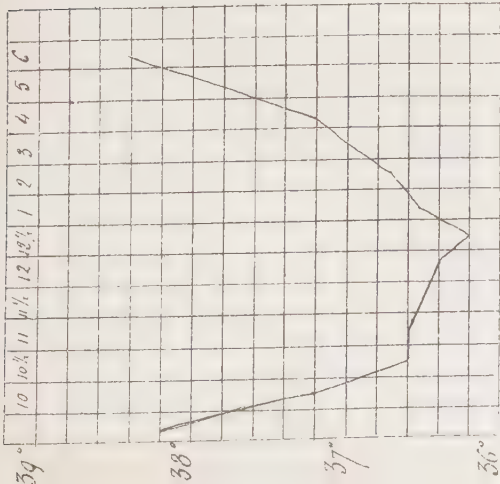
Nous voyons donc qu'en moyenne la température avec des doses de 0,25 a baissé de 1°3

—	0,50	—	1°7
—	1 gr.	—	3°

c'est-à-dire que d'une façon générale, la température minima est en rapport avec la quantité de phénacétine administrée.

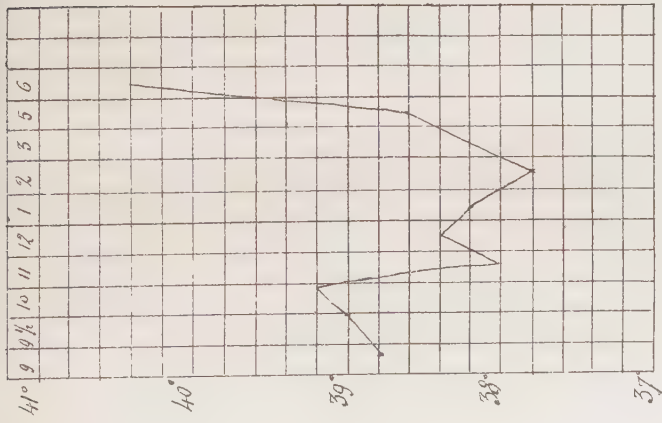
La chute thermique est assez rapide; elle peut commencer déjà au bout d'une demi-heure, mais en général l'action de la phénacétine ne commence qu'au bout de une heure. Pour être plus précis, nous avons, sur dix malades soumis à la phénacétine, pris la température toutes les cinq minutes et nous avons constaté qu'en moyenne l'action du médicament se fait sentir au bout de la cinquantième minute.

La dose de phénacétine employée n'a aucune action



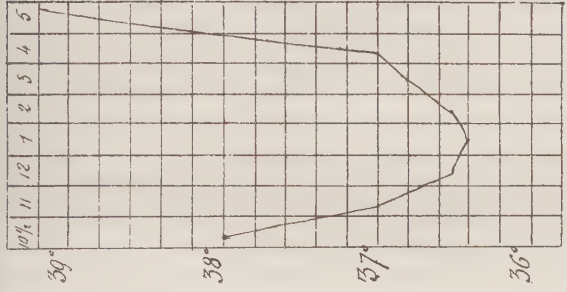
Trace VI

R... Phenacétine 0g.25 à 9h



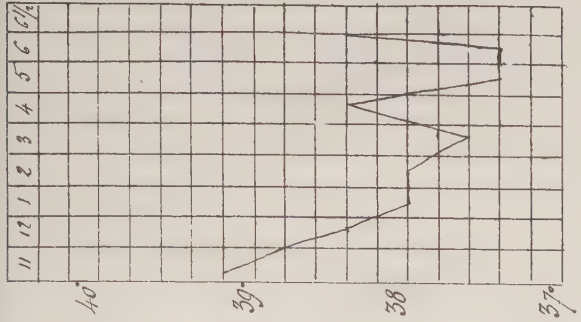
Trace VIII

R... Phenacétine 0g.25 à 10h



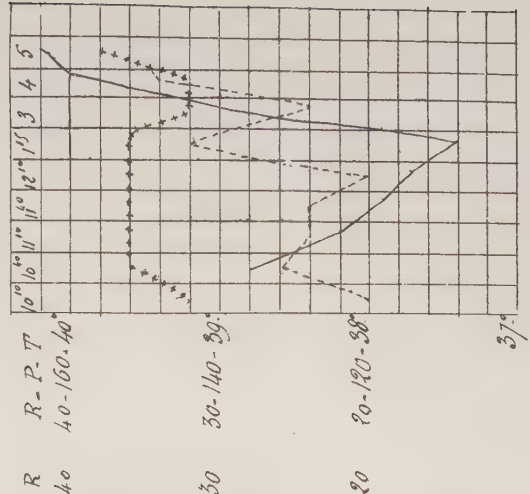
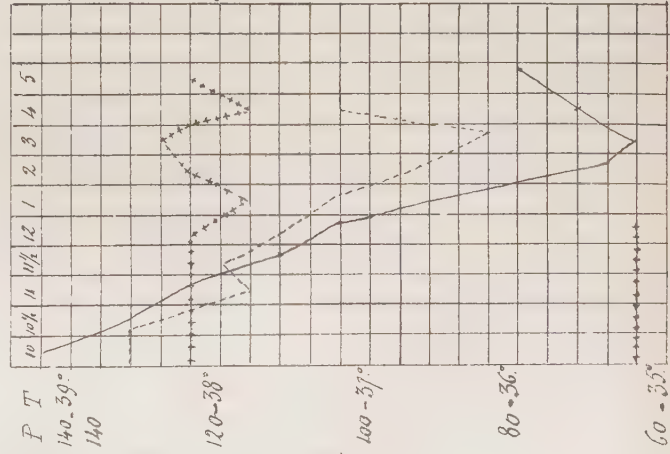
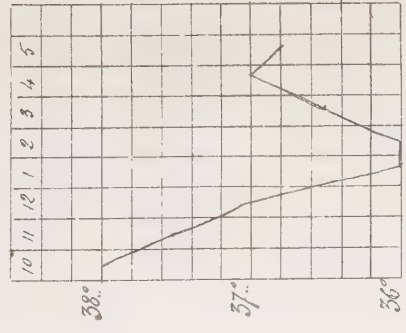
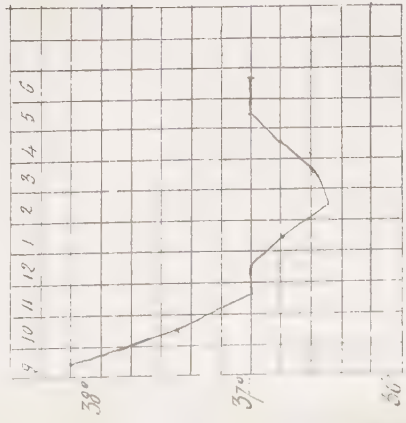
Trace IX

E... Phenacétine 0g.75 à 10h



Trace X

E... Phenacétine 0g.75 à 10h



+++ Respiration
— Temperature
--- Puls

sur la rapidité de la chute. Que l'on compare, par exemple, les tracés (1) et (5) et l'on verra qu'à la dose de 50 centigrammes la chute n'est pas plus rapide qu'à la dose de 1 gramme.

Cette chute de la température est parfois parfaitement régulière (voir tracé 1); mais il n'en est pas toujours ainsi. Il arrive parfois que la température minima n'est atteinte qu'après deux ou trois oscillations, c'est-à-dire que la température, après être tombée d'un certain degré, remonte de 5 dixièmes, par exemple, puis recommence à baisser pour atteindre son minimum. Nous ne croyons pas, cependant, que la phénacétine soit justiciable de ces irrégularités, car nous savons que dans l'état fébrile il suffit de peu de chose pour augmenter ou diminuer la température; il n'y a donc rien d'étonnant à ce que, sous l'influence de l'alimentation ou de l'activité musculaire, par exemple, la régularité de la chute thermique soit rompue et que la température s'élève à nouveau pour reprendre plus tard la marche descendante régulière, quand la cause perturbatrice a cessé.

La température minima s'obtient à peu près de deux à trois heures après l'administration de la phénacétine; dans un certain nombre de cas cependant, elle n'a été obtenue qu'au bout de quatre heures et dans trois cas au bout de cinq heures seulement. Remarquons que ces résultats concordent parfaitement avec nos expériences physiologiques qui nous ont démontré que l'élimination maxima de la phénacétine se faisait, en général, au bout de quatre heures.

La durée de la température minima est variable. Elle varie entre une heure et deux heures ; cependant nous avons observé trois cas où l'abaissement thermique maximum persista pendant trois heures. La température minima ne reste pas constante pendant toute la durée de l'abaissement thermique ; elle oscille de un à deux dixièmes autour de son minimum, puis la température se relève et la réascension commence.

La réascension thermique peut se faire d'une façon lente et graduelle (voir tracé 1) ; mais c'est là un fait rare. En général, la température se relève brusquement et passe de son minimum à son maximum en l'espace de une à deux heures. Dans la majorité des cas la température primitive est atteinte cinq heures après l'administration de la phénacétine ; dans quelques cas, elle n'est atteinte qu'au bout de 6 à 8 heures ; enfin, deux fois la température au bout de 9 heures était encore basse. Ajoutons que la détermination précise de ce retour au degré initial est difficile, car la température d'un fébricitant variant avec chaque heure du jour, on ne peut savoir au juste si elle est plus basse qu'elle ne l'eût été sans médicament.

Il est à remarquer également que l'évolution thermique n'est pas toujours la même chez le même individu. Les tracés (6) et (7) ont été obtenus sur le même malade avec des doses de Phénacétine égales, à dix jours d'intervalles ; dans le tracé (7), l'action de la Phénacétine a été plus rapide et plus intense que dans le tracé (6). On a voulu attribuer ces différences au médicament lui-même et l'on a dit que s'il ne produisait pas toujours les mêmes effets, c'est qu'il n'était pas de composition

constante ! Il n'en est rien. Les tracés ne sont pas, en effet, comparables entre eux d'une façon absolue ; car la température d'un fébricitant n'est pas toujours la même aux mêmes heures de la journée, en sorte que nous ne connaissons pas d'une façon précise l'action de la Phénacétine.

En résumé, nous pouvons dire que l'action de la Phénacétine sur la température est rapide, qu'elle est maximum au bout de une heure et demie à trois heures, qu'elle est passagère et ne dure pas en moyenne plus de huit à neuf heures.

La Phénacétine agit également sur le pouls dont elle diminue le nombre des pulsations ; cette diminution coïncide avec la chute thermique ; elle commence de une heure à deux heures après l'administration du médicament, présente, de même que la chute thermique, un certain nombre d'oscillations, et atteint un minimum qui correspond à la température minima. Puis la réascension se produit et le nombre des pulsations remonte à son chiffre primitif en même temps que la température atteint son degré initial ; le tracé (VIII) est un bel exemple de cette corrélation de la température et du nombre des pulsations. Une diminution aussi considérable est cependant rare ; en moyenne, elle n'est que de 8 à 12 pulsations par minute, et cette petite diminution n'est plus alors en rapport avec l'intensité de la chute thermique ; — dans quelques cas même le pouls ne nous a pas paru influencé ; le pouls battait le même nombre de pulsations par minute alors que la température était tombée de 1°.4 (voir tracé I).

plètement les sueurs, elle en a du moins diminué considérablement la quantité.

Dans un seul cas, chez une jeune fille âgée de 18 ans, Florentine F..., et à la dose de 50 centigr., nous avons observé de la cyanose; la phénacétine avait été administrée à midi, alors que la malade avait 38° de température; la température resta stationnaire jusqu'à quatre heures; à cinq heures température 37° 5; les jours précédents la température vespérale oscillait entre 39° 5 et 40°. La cyanose a présenté son maximum d'intensité à cinq heures, c'est-à-dire qu'elle a coïncidé avec la température minima; la malade présentait à ce moment un facies asphyctique; les lèvres étaient violacées et l'on constatait sur les deux joues de larges plaques de coloration bleuâtre; cet état persista pendant une heure. Cet accident a été d'ailleurs peu inquiétant; la malade se trouvait relativement bien et n'accusait aucun malaise concomitant, sauf d'abondantes sueurs.

Deux fois nous avons constaté des frissons et leur apparition s'est faite dans les deux cas pendant la période réascensionnelle de la fièvre, c'est-à-dire cinq à six heures après l'administration du médicament. Dans le premier cas le frisson a été très léger, presque insignifiant; dans le second cas il a été très intense et a duré pendant une heure. Ces deux accidents sont d'ailleurs sans doute à la rapidité de la réascension fébrile; la différence qui se produit ainsi brusquement entre la température intérieure et la température extérieure donne naissance au frisson.

L'hypothermie a été relatée trois fois dans nos obser-

vations; elle a été produite une fois à la dose de 50 centigrammes, et deux fois à la dose de 75 centigrammes, prise d'un seul coup. Dans un cas il s'agissait d'un tuberculeux arrivé déjà à la période ultime de son affection (mourut deux jours après); il prit 0,75 Phénacétine à dix heures du matin et avait à ce moment 39° de température; l'abaissement thermique était déjà de 1° au bout de une heure et atteignait son minimum à cinq heures du soir (temp. 34° 8); la réascension commença à six heures et fut très lente (temp. 36° 4 à huit heures du soir). Dans les deux autres cas la température minima fut 35° 2; ce minimum persista pendant une heure et fut accompagné dans un cas de sueurs légères et dans l'autre de sueurs abondantes.

Enfin nous avons observé un malade, névropathe il est vrai, qui accusait de légères douleurs abdominales chaque fois qu'il prenait de la Phénacétine.

Telle est l'action antithermique de la Phénacétine dans la tuberculose; nous avons également employé ce médicament dans les autres pyrexies et en particulier dans la fièvre typhoïde; les résultats intéressants que nous avons obtenus dans cette dernière affection nous ont engagé à lui consacrer un article spécial.

Fièvre typhoïde. — Nous avons pu étudier d'une façon à peu près complète les effets de la phénacétine dans la fièvre typhoïde, grâce à une épidémie qui éclata l'année dernière à Nancy et dont nous avons pu suivre l'évolution.

Dès le début nous avons été surpris de l'action antipyrétique du médicament dans cette affection. Tandis,

jamais d'effets secondaires fâcheux. Telles sont, en effet, les conclusions des docteurs Kast et Hinsberg (1), du docteur Rohden (2), du professeur Rumpf (3) et du professeur Lépine. « Jamais, écrit M. Kast, pendant nos expériences nous n'avons vu se produire de symptômes fâcheux d'une nature quelconque ; jamais nous n'avons vu de cyanose (pas même après des doses de 0.50 répétées deux ou trois fois), ni de frisson, ni de vomissement ; jamais une perte d'appétit ni un malaise quelconque. » Et M. le professeur Lépine, dans la *Semaine médic.* du 21 décembre 1887, dit : « J'essaie en ce moment un nouvel antipyrétique qui, par sa composition, se rapproche de l'acétanilide, mais qui a sur elle l'avantage d'une plus grande innocuité. A la dose de trois à quatre grammes, elle n'affecte pas le cœur d'une manière notable et ne produit ni cyanose, ni autres phénomènes fâcheux, sauf, peut-être, des sueurs. » Des expériences ultérieures sont venues infirmer ces jugements du premier jour. Le docteur Lindemann, dans la *Thérap. Monatsheft*, page 307, porte à la Phénacétine le premier coup ; il rapporte, en effet, qu'à la dose de deux grammes, chez un homme de 38 ans, souffrant de migraine, il a observé de la cyanose, vertiges, tremblement des membres, angoisse et dyspnée. Quelques temps après, le docteur Kobler (*British. med. journal*, 36 mai 1888) signale un cas d'hypothermie (95° Fahrenheit),

(1) Loco citato.

(2) Deutsche med. Wochenschr, 1888, n° 48.

(3) Berl. Klin. Wochenschrift, 1888, S. 307.

mais il n'indique pas dans quelles conditions cet accident est survenu. Le docteur Gaiffe, de Paris, dans son travail inaugural, relate trois fois des sueurs et deux fois des douleurs épigastriques avec nausées et vomissements.

A la clinique de M. le professeur Bernheim, nous avons observé des sueurs, de la cyanose et des frissons. La sudation est sans contredit le phénomène le plus fréquent ; nous avons prescrit la Phénacétine une centaine de fois à des tuberculeux et vingt-sept fois des sueurs ont apparû. L'apparition des sueurs se fait en général au bout de une heure et dure de deux à trois heures ; dans trois cas, nous les avons vu apparaître déjà au bout d'une demi-heure ; dans deux cas, elles ne se sont produites qu'au bout de quatre heures ; les sueurs se produisent ainsi tantôt au moment où l'action antithermique ne fait que commencer, tantôt au moment de la température minima, tantôt au moment de la période réascensionnelle de la fièvre. Elles sont plus ou moins profuses et leur intensité n'est pas en rapport avec la dose de Phénacétine employée. Dans dix-neuf cas, elles furent très légères, limitées à la face ou aux membres ; dans trois cas, elles furent très abondantes, au point d'obliger plusieurs fois le malade à changer de linge. Cependant, malgré leur abondance, les sueurs ne constituent en réalité qu'un inconvénient léger, auquel il est facile d'obvier ; il suffit, en effet, pour en empêcher la production, d'administrer en même temps que la Phénacétine un granule de un milligramme d'atropine ; dans deux cas où l'atropine n'a pas fait disparaître com-

Les caractères du pouls sous l'influence de la Phénacétine ne présentent pas en général de changement notable; les dix tracés sphymographiques que nous avons pris ne nous ont révélé que trois fois une augmentation de l'amplitude des pulsations.

La respiration ne paraît nullement influencée par la Phénacétine; même avec un abaissement thermique considérable, le mode respiratoire et le nombre des respirations n'ont pas varié (voir tracés 8 et 9).

Pour nous rendre compte de l'action de la Phénacétine sur les principaux éléments de la fièvre, il nous reste à étudier son action sur les combustions intra-organiques. A cet effet, nous avons soumis un tuberculeux à diverses reprises à l'action de la Phénacétine en ayant soin d'analyser ses urines avant, pendant et après l'administration du médicament. L'émission des urines a notablement diminué, mais cette diminution n'est pas un effet direct de la Phénacétine, elle n'en est qu'un effet indirect; sous l'influence du médicament, la fièvre étant tombée, le malade éprouva une soif moins vive et ingéra par suite moins de liquides; nous voyons, du reste, que le 7 mai, après la suppression du médicament, l'émission n'a pas augmenté; la densité est restée sensiblement la même pendant toute la durée des expériences. La réaction alcaline des urines est dûe au changement de température qui s'est produit pendant nos expériences et à la conservation défectueuse des urines (elles étaient conservées dans des vases mal rincés et exposés au soleil); au moment de l'émission elles étaient toujours acides; cette fermenta-

tation des urines explique les dépôts de phosphates qui se sont produits. La Phénacétine a une action très nette sur l'excrétion de l'urée qu'elle diminue d'une façon notable ; mais nous avons vu qu'à l'état physiologique le médicament n'avait aucune action sur l'élimination de l'urée ; aussi croyons-nous que chez les fébricitants la diminution dans l'excrétion de l'urée est en rapport direct avec l'abaissement de la température ; la Phénacétine ne diminue la quantité d'urée qu'autant qu'elle abaisse la fièvre.

RÉSULTATS DE L'ANALYSE

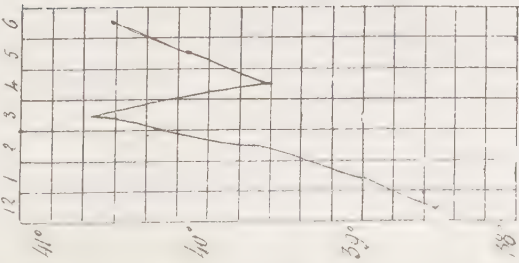
Dates	Emis- sion	Den- sité	Densité	Dépôts	Urée	Acide phosphor.	Albu- mine	Traitements
2 mai	2450	1016	Acidule	0	36.26	3.26	0	0
3 mai	2000	1017	—	0	31.72	2.76	0	Phén. 1 gr.
4 mai	2000	1013	Alcaline	Phosphates	29.12	2.92	6	Phén. 1 gr.
7 mai	1300	1022	—	—	29.84	2.13	0	0
8 mai	1500	1018	—	—	28.56	2.925	0	Phén. 1 gr.
9 mai	1850	1014	—	—	20.208	3.132	0	Phén. 1 gr.
10 mai	1450	1015	—	—	29.20	2.80	0	0
11 mai	1250	1017	—	—	26.60	2.45	0	Phén. 1 gr.
12 mai	1850	1014	—	—	26.93	2.99	0	0

Telle est l'action de la Phénacétine sur les principaux éléments de la fièvre chez les tuberculeux ; cette action a été accompagnée dans plusieurs cas de phénomènes, tels que sueurs, cyanose, frisson, qu'il est important de signaler.

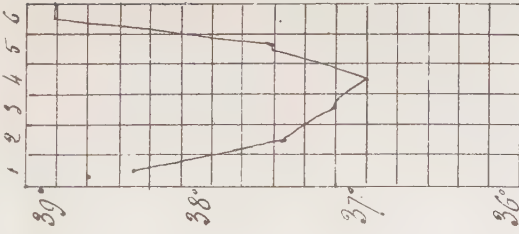
D'après les premières publications qui parurent sur la Phénacétine, ce nouvel antipyrétique ne produirait

en effet, que dans la tuberculose nous donnions facilement de 50 centigrammes à 1 gramme de Phénacétine, nous obtenions dans la fièvre typhoïde avec des doses de 20 à 30 centigrammes un abaissement thermique considérable, parfois inquiétant, atteignant alors jusqu'à 3° et plus. Dans la suite, il est vrai, et sur d'autres malades des doses de 1 gramme et même 1 gr. 50 ne produisirent qu'un abaissement à peine sensible, pour ne pas dire nul. Ces résultats, en apparence contradictoires, s'expliquent : la tenacité de la fièvre, contre laquelle nous essayons de lutter par l'administration de la Phénacétine, n'est pas une constante; elle varie en particulier chez les typhiques d'une façon notable suivant la période de l'affection; aussi est-il tout naturel que pour abaisser la température d'un même degré il faille, pendant la période d'ascension ou d'état, alors que la fièvre tend toujours à s'accroître, une dose antipyrétique plus considérable que pendant la période de déclin, alors que la fièvre a par elle-même déjà une certaine tendance à tomber. Les résultats que nous avons obtenus confirment cette idée et il est facile de s'en rendre compte d'après le tableau N° 1; au malade qui nous a fourni ce tracé (enfant S..., âgé de 12 ans) nous avons donné deux fois la Phénacétine à la dose de 75 centigrammes, une première fois pendant la période d'état (14^e jour), une deuxième fois pendant la période de déclin (24^e jour) et nous voyons que la même dose de Phénacétine qui n'a eu aucune action dans le premier cas a produit dans le deuxième cas, et chez le même malade, un abaissement très marqué.

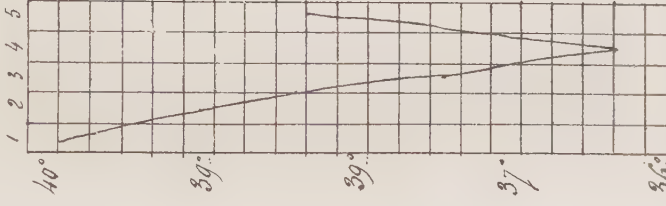
Trace I
S. 12 ans - période d'Élat.
Phen. 0.75 de 12 à 8.
R R R R R R R



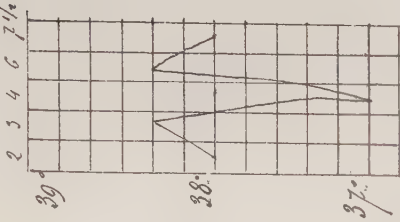
Trace II
S. 12 ans - période de déclin.
Phen. 0.75 de 12 à 7.



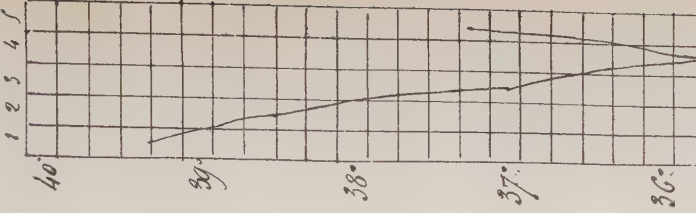
Trace III
Marie C. 16 ans - per. de déclin.
Phen. 0.30



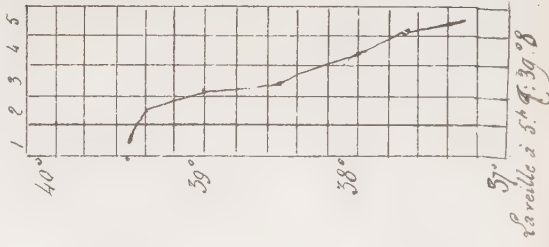
Trace IV
Marie C. per. de déclin.
Phen. 0.15



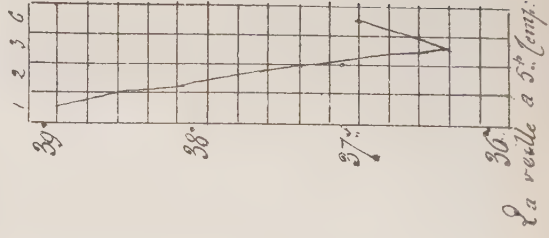
Trace V
Gros M. 11 ans - déclin.
Phen. 0.15



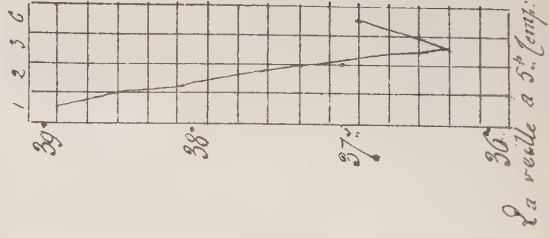
Trace VI
Leonard M. 22 ans - per. de déclin.
Phen. 0.25



Trace VII
Marie W. 12 ans - déclin.
Phen. 0.08



Trace VIII
Marie W. 12 ans - déclin.
Phen. 0.08



Trace IX
La veille à 5h Temp. 40°

Trace X
La veille à 5h Temp. 39°

Nous avons donné seize fois la Phénacétine à la période d'état et nous avons constaté que des doses variant de 30 à 60 centigrammes ne produisaient en moyenne qu'un abaissement de six dixièmes de degré. Deux fois des doses de 1 gramme sont restées sans action; deux fois elles ont abaissé la température de 1° 8. Enfin nous avons pu donner quatre fois jusqu'à 1 gr. 50 de Phénacétine; une fois la température n'a baissé que de un degré; les trois autres fois la chute a été de 3 degrés.

Nous avons dit que la Phénacétine possède son maximum d'action à la période de déclin; à cette période, nous avons, en effet, donné des doses variant entre 10 et 30 centigrammes, et nous avons obtenu un abaissement thermique variant de 1°,6 à 3°,6. Les tracés (2, 3, 4, 5, 6, 7) témoignent de l'intensité de cette action.

Aucun auteur, que je sache, n'a signalé cette diversité d'action du médicament suivant la période de l'affection; elle n'est pas cependant sans intérêt pratique; une dose un peu élevée de Phénacétine prescrite au déclin d'une fièvre continue exposerait certainement le malade à de graves dangers. Peut-être aussi nous est-il permis d'expliquer ainsi les variations que nous constatons dans les doses recommandées par les divers expérimentateurs; nous y reviendrons, d'ailleurs, un peu plus loin.

Le pouls subit des modifications analogues à celles que nous avons constatées dans la tuberculose. Ajoutons que dans un cas où le pouls était presque imperceptible, nous avons obtenu une augmentation très notable de l'amplitude des pulsations.

Les accidents que nous avons signalés dans la tuberculose nous les avons retrouvés dans la fièvre typhoïde. Dans deux cas, la Phénacétine a produit de la cyanose et une fois de l'hypothermie ($35^{\circ}8$); ces accidents ont été observés toujours à la période de déclin de l'affection et sont dus sans nul doute à l'ignorance dans laquelle nous étions relativement à la quantité de Phénacétine qu'il était possible de prescrire.

Quatre fois nous avons constaté des sueurs très abondantes; deux fois elles se sont produites à la période de déclin; les deux autres fois elles se sont produites à la période d'état, alors que nous donnions de fortes doses de phénacétine (1 gr. 50). — Enfin une fois nous avons noté un frisson au moment de la réascension de la fièvre.

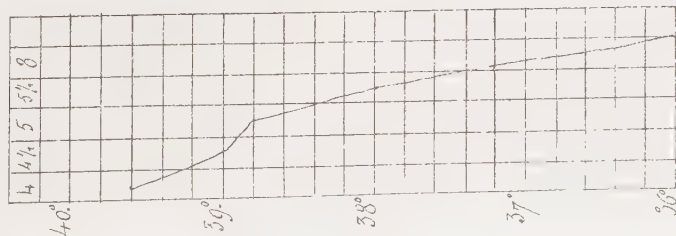
Jamais nous n'avons constaté d'éruption cutanée à la suite de l'administration de la phénacétine; cependant cet accident se trouve signalé dans une observation dûe au docteur Hugo Hoppe: « Dans un cas de fièvre typhoïde survenue chez un ouvrier de 22 ans, j'observais à la dose de 50 centigrammes un exanthème analogue à celui que l'on observe après l'administration de la quinine, de l'antipyrine et d'autres antipyrétiques. »

Pyrexies. — Nous avons employé aussi la phénacétine dans la pneumonie, la rougeole, la variole et, d'une façon générale, dans toutes les pyrexies que nous avons pu observer. Dans tous ces cas l'action antithermique du médicament est restée analogue à celle que nous avons constatée dans la tuberculose; nous n'y reviendrons pas. Nous dirons quelques mots seulement de son

Action antithermique dans la fièvre intermittente

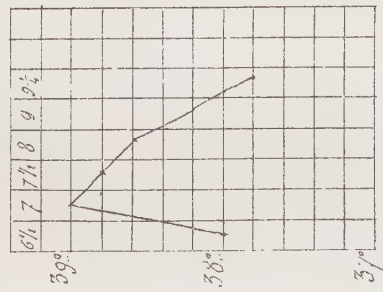
Trace I

George H... Accès à 4^h. - Phénacétine { 19^r à 4^h.
19^r à 5^h.



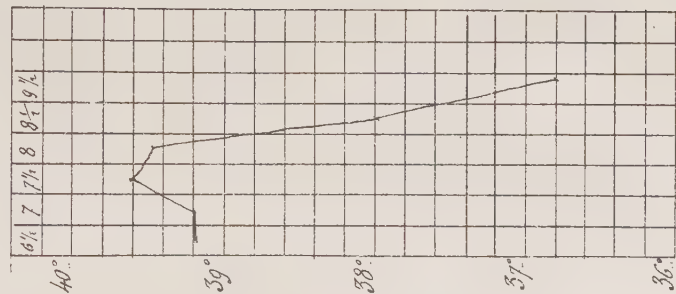
Trace II

George H... frisson à 7^h. - Phénacétine 2g. à 7^h.



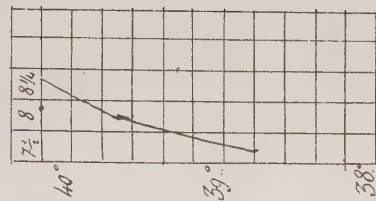
Trace III

George H... frisson à 6^h. Phénacétine 1g. à 6^h.



Trace IV

George H... frisson à 7^h.
pas de Phénacétine



action dans la fièvre intermittente ; quant à son action dans le rhumatisme articulaire, nous en parlerons après avoir fait connaître ses effets analgésiques.

Fièvre intermittente. — Les résultats antipyrétiques que nous avons obtenus avec la phénacétine dans la tuberculose, la fièvre typhoïde et les pyrexies en général nous ont engagé à expérimenter aussi ce médicament dans la fièvre intermittente. Malheureusement la rareté de cette affection à l'hôpital civil de Nancy ne nous a pas permis d'en faire une étude aussi complète que nous l'aurions voulu. Nous donnerons néanmoins les résultats obtenus dans les quelques cas que nous avons eu à notre disposition.

Nous avons pu expérimenter la phénacétine sur trois paludéens ; les trois étaient atteints de fièvres intermittentes à type irrégulier. Ne connaissant ni l'heure ni le jour de la production de l'accès fébrile, nous avons été réduits à prescrire la phénacétine au moment du frisson initiale ; nous la donnions chaque fois à dose massive, prise d'un seul coup (de 1 à 2 grammes). L'action antithermique de la phénacétine a toujours été très nette ; elle commence déjà une demi-heure après l'administration du médicament ; la température minima est atteinte au bout de 3 à 4 heures et la réascension se fait au bout de 6 à 7 heures. Pour rendre l'action de la Phénacétine manifeste il faut prescrire des doses fortes ; à doses faibles, la chute thermique ne commence qu'au bout de deux à trois heures et il est alors difficile de dire la part qui revient au médicament et celle qui est due à l'évolution naturelle de l'accès. Ajoutons que malgré ces doses

énorme de Phénacétine nous n'avons jamais observé d'accidents ; jamais la température n'est tombée au-dessous de 36°.

Nous n'avons pas eu, au service de M. le professeur Bernheim, de fièvre intermittente à type périodique parfaitement régulier ; c'est une lacune regrettable, car nous aurions voulu opposer l'action de la Phénacétine à l'action du sulfate de quinine, convaincus que dans cette affection la première de ces substances peut remplacer avantageusement la seconde. Si la Phénacétine est susceptible d'empêcher le retour d'un accès fébrile, elle devient préférable à la quinine, car nous savons qu'elle ne produit ni vertiges, ni céphalalgie, ni bourdonnements d'oreilles, en un mot aucun des phénomènes de l'ivresse quinique. De nouvelles expériences sont encore nécessaires pour pouvoir affirmer cette action antipériodique du médicament. Disons cependant que l'un de nos malades accusait souvent une céphalalgie intense une à deux heures avant son accès ; sa céphalalgie réapparut un soir à onze heures ; il prit aussitôt un gramme de Phénacétine et un gramme à minuit ; l'accès fébrile ne se produisit pas. Malheureusement cette observation est unique et ne nous permet aucune conclusion.

Doses. — Nous connaissons à présent l'action de la Phénacétine chez un fébricitant ; il nous reste à déterminer la quantité de Phénacétine qu'il est permis et qu'il est nécessaire d'employer pour produire un effet voulu ainsi que le meilleur mode d'administration.

Si nous consultons les diverses publications qui ont

déjà paru sur ce médicament nous voyons que les doses, préconisées par les divers expérimentateurs pour obtenir un effet antipyrétique, sont éminemment variables. Ainsi le docteur Gueorguiewski (1) n'emploie que 15 à 75 centigrammes ; Miraschi et Rifat (2) ont employé 30 à 60 centigrammes ; le docteur Pesce (3) ainsi que le docteur Mueller (4) préconisent des doses de 50 à 75 centigrammes ; Gaiffe (5), dans son travail inaugural, soutient que pour constater des effets antithermiques certains il faut donner 1 gr. 50 à 2 grammes de Phénacétine par jour. Enfin M. le professeur Lépine de Lyon (6) a prescrit des doses énormes de 6 à 8 grammes par jour ; mais, comme le fait remarquer M. Dujardin-Beaumetz (7), il est probable que M. Lépine n'a pas expérimenté la même variété de Phénacétine.

Il résulte de nos observations que l'on doit employer des doses de Phénacétine variables suivant la nature de l'affection et suivant le mode d'administration. Dans la *tuberculose* des doses de 50 centigrammes prises d'un seul coup ne présentent aucun danger, mais il serait dangereux de dépasser cette dose ; administrée en potion et prise d'heures en heures par cuillerée à bouche, la Phénacétine peut être prescrite à doses plus fortes ; c'est ainsi que nous avons fréquemment ordonné 1 gr.,

(1) Wratsch, n° 5. 1888.

(2) Société de méd. de Salonique, séance du 10 mai 1888.

(3) Les nouveaux remèdes, 8 juin 1888, p. 250.

(4) Congrès de méd. int. de Berlin, Séance du 2 juillet 1888.

(5) Etude sur les thèses. Thèse de Paris 1888.

(6) Bulletin médical. Compte rendu, 1888.

(7) Bulletin général de Thérap., 22 mai 1888, p. 86.

1 gr. 50 et même 2 grammes de Phénacétine sans observer d'accidents ; il est bon cependant de ne prescrire ces fortes doses qu'après avoir essayé des doses moindres et constaté leur inefficacité.

Dans la *fièvre intermittente*, quand l'accès fébrile s'est déjà produit, il faut donner d'emblée de fortes doses pour obtenir une action antipyrétique intense ; nous avons donné d'un seul coup 2 grammes de Phénacétine sans aucun inconvénient.

Dans la *fièvre typhoïde* le médicament devient difficile à manier. Dans les deux premières périodes de l'affection, on peut employer sans crainte des doses de 50 à 75 centigrammes et même un gramme ; nous en avons vu les raisons. Mais il n'en est plus de même à la période de déclin ; dès que la fièvre présente une légère rémission matinale, la Phénacétine devient un médicament dangereux ; il est prudent alors de ne la prescrire qu'en potion et à la dose de 10 à 20 centigrammes, prise d'heures en heures par cuillerées à bouche et de prendre chaque fois la température du malade avant d'en donner une nouvelle dose, afin d'être bien sûr que la température n'est déjà pas trop abaissée.

Nous n'avons parlé jusqu'à présent que de l'administration de la Phénacétine chez les adultes ; nous l'avons employée également une dizaine de fois chez des enfants âgés de 5 à 10 ans ; nous n'avons jamais dépassé la dose de 20 centigrammes, donnée en potion et par cuillerée à soupe. Cette dose, est suffisante pour produire un abaissement de température certain ; elle n'a jamais donné lieu à des accidents.

Action de la Phénacétine sur la marche de la maladie. — La Phénacétine produit un abaissement de température ; mais cet abaissement thermique a-t-il un effet favorable sur la marche générale de l'affection ou ne produit-il au contraire qu'une amélioration apparente, la fièvre étant une réaction naturelle de l'organisme qui lutte contre l'invasion microbienne ? En un mot quelle est la valeur thérapeutique de cette substance ? C'est là une question délicate dont la solution se rattache à celle de la médication antipyrétique en général, question beaucoup trop vaste pour être discutée dans le cadre restreint de notre thèse. Disons cependant que nous n'avons constaté aucune action fâcheuse sur la marche de la maladie ; la Phénacétine n'aggrave pas la situation du malade, n'augmente pas le chiffre de la mortalité. De même, nous ne croyons pas que la Phénacétine puisse juguler une maladie en évolution ; elle n'en abrège pas la durée, mais elle permet au malade de parcourir les diverses phases de son affection à une température modérée, et le soustrait ainsi aux dangers de l'hyperthermie.

Mode d'action. — Pour achever cette étude des effets antithermiques de la Phénacétine, il nous reste à dire quelques mots de son mode d'action. Nous entrons ici sur le terrain des hypothèses. Peut-être la Phénacétine a-t-elle une action antimicrobienne, et agit-elle directement sur les bacilles dont elle diminue la vitalité ; elle supprimerait la fièvre en détruisant la cause pyrétogène ; cependant cette hypothèse ne paraît pas probable ; car dans ce cas la Phénacétine aurait une action

manifeste sur l'évolution de l'affection dont elle diminuerait la durée et nous avons vu qu'il n'en était rien. Nous pensons que la Phénacétine agit directement sur le système nerveux sur lequel elle exerce une action modératrice ; les analyses d'urine que nous avons faites sur un tuberculeux et que nous avons cités plus haut tendent à prouver que la Phénacétine abaisse la température en modérant les combustions ; ce mode d'action serait analogue à celui de l'antipyrine et de l'antifébrine.

Par quel mécanisme la Phénacétine peut-elle produire la cyanose ? Y a-t-il une altération du globule sanguin et production de méthémoglobine ou la coloration des téguments est-elle due à une paralysie des vaso-moteurs ? Nous n'avons sur cette question aucune donnée précise ; mais nous nous rattacherions volontiers à la dernière opinion ; car il nous paraît difficile d'admettre qu'une petite dose de Phénacétine puisse produire une altération aussi profonde de la masse sanguine.

En résumé, la Phénacétine est un antithermique puissant, pouvant rendre de grands services dans tous les cas d'hyperthermie ; les accidents consécutifs à son emploi sont relativement rares et seront presque toujours évités si l'on surveille attentivement son administration.

CHAPITRE II

ACTION ANALGÉSIQUE

L'analogie qui existe entre l'antipyrine et l'antifébrine d'une part et la Phénacétine, d'autre part, devait amener tout naturellement à étudier, après l'action antithermique, l'action analgésique du médicament. Aussi tous les expérimentateurs ont-ils signalé cette action analgésique.

Dans son travail inaugural, le docteur Hugo-Hoppe (1), rapporte 13 cas de névralgie ayant cédé au médicament; il dit n'avoir obtenu d'insuccès que dans les douleurs symptomatiques d'affections organiques (tabes, coliques néphrétiques). Le docteur Dujardin-Beaumetz (2) préconise la Phénacétine comme « un analgésique très puissant dont l'effet se produit toujours après 20 minutes ». Robert-Bell (3) ne connaît pas de remède plus efficace contre la sciatique que la Phénacétine.

Nous n'avons pu expérimenter qu'un petit nombre de fois la Phénacétine comme médicament nervin, au service de M. le professeur Bernheim, la plupart des névropathes y étant traités par la suggestion.

Nous allons donner les quelques observations que nous avons pu recueillir; nous verrons ensuite les conclusions que nous pouvons en tirer.

(1) Loco citato.

(2) Loco citato.

(3) Loco citato.

OBSERVATION I

Schn..., J.-B., 48 ans, écrivain, accuse depuis 8 jours une céphalalgie violente qui l'empêche de dormir. Le 11 juin, prend Phén. 1 gr. 50 à 5 heures du soir; la douleur disparaît complètement au bout de 1 heure.

12 juin. — La céphalalgie reparait à 2 heures de l'après-midi. — Le malade prend aussitôt Phén. 0,50; à 3 heures, disparition complète des douleurs.

13 juin. — Céphalalgie à 2 h. 1/2 de l'après-midi; Prend aussitôt Phén. 0,50; disparition des douleurs à 3 heures.

14 juin. — Céphalalgie à une heure de l'après-midi; prend aussitôt Phén. 0,50; douleurs fortement diminuées à 3 heures et complètement disparues à 4 heures.

15 juin. — Céphalalgie à 2 h. 1/2 de l'après-midi; Phén. 0,50 à 3 h. 1/4; disparition totale des douleurs à 4 h. 1/4.

25 juin. — N'a plus de céphalalgie depuis 10 jours. Exeat.

OBSERVATION II

D... Jean-François, 59 ans, atteint d'hémiplégie due à une lésion cérébrale corticale.

12 juin. — Accuse depuis deux nuits des douleurs dans la région temporale droite; ces douleurs commencent vers 5 heures du soir et durent toute la nuit; la pression n'est pas douloureuse. Prend Phén. 1 gr. 50; les douleurs ont disparu au bout de 1 heure et ne sont pas revenues.

OBSERVATION III

SCIATIQUE

R... Jacob, 41 ans, tanneur. Malade depuis 3 mois; l'affection a débuté par une douleur à la malléole externe de la jambe droite; cette douleur persista pendant un mois et demi, s'exaspérant surtout le soir, à la suite de fatigues; puis la douleur remonta dans le mollet et le genou, et depuis cinq semaines le malade éprouve également des douleurs dans la cuisse du même côté. Le malade compare ses douleurs à des piqûres d'aiguilles; elles sont peu intenses quand le malade est au lit, mais s'exaspèrent par la marche. Pas de maladie antérieure.

Et. actuel : 19 octobre. — Constitution assez bonne. Apyrexie. La jambe droite présente le même aspect que la jambe gauche; force musculaire conservée; pas de troubles trophiques; le malade peut exécuter tous les mouvements. La pression est douloureuse au niveau de l'échancrure sciatique droite, en arrière du grand trochanter, dans le creux poplité, au niveau de la tête du péroné et au-dessus de la malléole externe. Légère sensibilité à la pression le long de la face postérieure de la cuisse et dans le mollet. Respiration nette. Bruits du cœur normaux.

Prend Phénacétine 1 gr. à 5 heures du soir; pas d'amélioration.

20 octobre. — Prend une seconde fois Phén. 1 gr.; persistance de la douleur; on supprime la Phénacétine.

OBSERVATION IV

GOUTTE

Ernestine L..., domestique. Accuse depuis deux jours une douleur au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne du gros orteil; la douleur n'est pas très vive et n'empêche pas la malade de dormir. Pas de douleurs dans les autres articulations.

Entre à l'hôpital le 6 février et l'on constate l'état suivant : constitution bonne, tempérament un peu lymphatique. Apyrexie. Tuméfaction au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil avec rougeur et douleurs; les mouvements sont douloureux. Prend Phén. 1,50. Les douleurs disparaissent dans la nuit.

7 février. — La douleur a reparu à 6 heures du soir et a duré jusqu'à minuit.

8 février. — La malade prend Phén. 1 gr. à 5 heures de l'après-midi, une heure avant l'accès et l'accès n'a pas reparu.

9 février. — L'accès est revenu ce matin à 6 heures, c'est-à-dire 8 heures après l'ingestion de la Phénacétine. La malade prend aussitôt Phén. 1 gr. et la douleur disparaît; la malade n'accuse plus que de légères lancées.

20 février. — N'a plus eu d'accès. Va bien.

OBSERVATION V

ATAXIE LOCOMOTRICE

(Résumée).

M..., 48 ans, brodeuse, malade depuis 18 mois. — A eu des douleurs lancinantes dans les jambes avec crises gastriques, ténésme rectal et démarche pénible. Entre à l'hôpital le 29 avril et l'on constate de l'anesthésie plantaire avec abolition des réflexes patellaires et rotuliens et projection des jambes pendant la marche. La malade se plaint d'une sensation pénible de corps étranger dans le rectum; on lui donne Phén. 1 gr.; le ténésme rectal n'a pas diminué.

20 avril. — Prend Phén. 1,50; l'état reste le même. — Suppression de Phénacétine.

OBSERVATION VI

LUMBAGO

G..., accuse un matin à son réveil des douleurs vives dans la région dorso-lombaire; tous les mouvements ainsi que la pression des muscles de la région sont douloureux; ne peut se lever. Prend Phén. 0,75; les douleurs sont diminuées au bout de 1 heure; prend une seconde fois Phén. 0,75; une heure après n'accusait plus aucune douleur et pouvait se lever.

OBSERVATION VII

NÉVRALGIE

S... Eugène, accuse depuis depuis deux jours une névralgie faciale gauche très intense qui a résisté à la suggestion; se plaint d'un point douloureux au-dessous du lobule de l'oreille; le moindre attouchement provoque des lancées très douloureuses.

Le 13 mars prend Phén. 1 gr. à 10 heures; à 11 heures la douleur est diminuée; la pression superficielle est encore douloureuse. Prend encore 1 gr. Phén. à midi; la douleur a complètement disparu à 3 heures.

14 mars. — Ce matin la douleur a reparu; prend 1 gr. de Phén. à 11 heures et 1 gr. à midi; à 1 heure la douleur a disparu.

15 mars. — La douleur n'a pas reparu.

Ajoutons que plusieurs personnes, dont nous n'avons pu prendre les observations, nous ont dit avoir pris de la Phénacétine contre la migraine; les unes prenaient 75 centigrammes, les autres 1 gramme; presque toujours la migraine disparaissait au bout d'une demi-heure.

De ces quelques faits il nous est permis de conclure que la Phénacétine exerce une action sédative manifeste sur les phénanènes douloureux en général, mais elle paraît réussir surtout dans les névralgies. Dans les cas de névrites, dans les douleurs liées à des lésions organiques, la Phénacétine est restée sans action sur l'élément douleur. Nos conclusions concordent ainsi avec celles du docteur Hugo-Hoppe.

Cette action analgésique du médicament commence en moyenne au bout d'une demi-heure et son maximum est atteint au bout de une à deux heures ; dans un cas cependant la douleur ne disparut qu'au bout de trois heures. Pour obtenir ces effets analgésiques, il est nécessaire de donner la Phénacétine à fortes doses ; les doses les plus favorables sont celles d'un gramme, prises d'emblée ; quand la douleur n'a pas disparu au bout d'une heure, on administre un deuxième gramme.

Tous les expérimentateurs sont d'accord de donner ainsi la Phénacétine à hautes doses contre les phénomènes douloureux. Nous n'avons jamais observé de phénomènes secondaires fâcheux.

Notre étude de la Phénacétine sur le système nerveux ne s'est pas restreinte à l'action du médicament sur la sensibilité ; nous avons voulu savoir aussi si elle exerçait quelque influence sur les troubles de la motilité et à cet effet nous avons prescrit la Phénacétine dans un cas de paralysie agitante et dans un cas de chorée, mais sans observer de modifications heureuses ; dans les deux cas, l'état du malade est resté stationnaire.

CHAPITRE III

RHUMATISME ARTICULAIRE.

S'il est une affection dans laquelle la Phénacétine soit recommandable, c'est sans contredit le rhumatisme articulaire ; ici, en effet, la Phénacétine présente un double avantage : elle agit à la fois comme antipyrétique et comme antinévralgique. Un certain nombre d'expérimentateurs ont signalé cette action antirhumatismale de la Phénacétine.

Mueller (Soc. méd. Berlin, 8 août 1888), attribue à ce médicament une « action incontestable dans le rhumatisme articulaire » ; il dit avoir obtenu un succès immédiat dans treize cas, une amélioration dans trois cas, et un échec dans six cas.

Pesce (1) constate que la Phénacétine dans cette affection supprime les douleurs, atténue la sensibilité à la pression des parties atteintes et permet les mouvements aux articulations malades.

Miraschi et Rifat (2) ont employé ce médicament avec succès dans deux cas de rhumatisme musculaire.

Le docteur Hugo-Hoppe, dans son travail inaugural, ne mentionne pas l'action antirhumatismale de la Phénacétine.

(1) Loco citato.

(2) Loco citato.

Au service de M. le professeur Bernheim, nous avons eu l'occasion d'expérimenter cette action dans treize cas de rhumatisme articulaire, dont six cas de rhumatisme articulaire aigu et sept cas de rhumatisme articulaire subaigu; dans tous ces cas, l'action de la Phénacétine comme médicament antipyrétique et antinévralgique a été des plus nettes.

La courbe thermique ne présente aucune particularité à signaler; elle est en tous points analogue à celle que nous avons décrite dans la tuberculose. L'action antithermique se fait en général sentir au bout d'une heure; le maximum est atteint au bout de deux à trois heures; la période réascensionnelle commence au bout six à huit heures. Jamais nous n'avons observé d'hypothermie, jamais de cyanose; une fois seulement nous avons constaté des sueurs abondantes et deux fois des sueurs légères; ses sueurs abondantes n'ont plus reparu dans la suite, grâce à l'administration simultanée d'un granule de sulfate d'atropine.

Contre les douleurs du rhumatisme la Phénacétine est un remède héroïque. Dans tous les cas nous avons obtenu, sinon l'abolition totale des douleurs, du moins une diminution très marquée. Quand les douleurs n'avaient pas totalement disparu, il nous suffisait d'augmenter la dose de Phénacétine pour constater une sédation complète des phénomènes douloureux. Cette action analgésique se manifeste en général de deux à trois heures après l'administration du médicament; mais dans un certain nombre de cas où le médicament avait été pris par cuillerées à bouche nous n'avons pu déter-

miner le moment précis de la disparition des douleurs. Pour obtenir une action certaine il est nécessaire de prescrire de fortes doses; dans presque tous les cas nous avons prescrit des doses de un gramme; mais plusieurs fois nous avons dû donner 1,50 et même 2 grammes de Phénacétine.

Dans quelques cas il nous a suffi d'administrer une seule fois le Phénacétine pour enlever définitivement la douleur dans l'articulation atteinte; mais dans la majorité des cas la douleur reparaisait dès que le médicament était éliminé. Aussi ne croyons-nous pas que la Phénacétine ait une action spécifique contre le rhumatisme; elle n'abrège en rien la durée de cette affection et n'exerce aucune action abortive sur les manifestations locales du rhumatisme. Le docteur Pesce (1) cependant a prétendu que l'on réussit à prévenir les récidives de la maladie en continuant l'usage de la Phénacétine pendant quelques jours après la disparition des phénomènes douloureux. La Phénacétine empêche-t-elle la production des complications rhumatismales? Non, nous avons vu, en effet, chez un de nos malades se produire des complications pleuro-pulmonaires alors que le malade était encore sous l'influence du médicament.

En résumé la Phénacétine produit chez les rhumatisants des effets analogues à ceux du salicylate de soude; on a dit, il est vrai, que le salicylate avait sur le rhumatisme une action curatrice, mais cette action est encore tout au moins contestée et pour nous se réduit à

(1) Loco citato.

une action analgésique. De même que pour la quinine, la Phénacétine a sur le salicylate de soude l'avantage de ne produire ni céphalalgie, ni bourdonnements d'oreilles et à ce titre nous paraît préférable.

OBSERVATION I

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.

Charles D..., 19 ans, coiffeur. Il y a douze jours, après avoir beaucoup travaillé dans la journée, ressentit une douleur dans le pied gauche; a mal dormi; le lendemain retourna à son travail et ressentit une douleur dans les deux genoux, inappétence, insomnie, sueurs.

Il y a quatre jours douleurs dans les épaules; put continuer son travail jusqu'à hier matin; ne put plus marcher; on fut obligé de l'amener à l'hôpital. Pas de frisson.

Depuis six à sept mois battements de cœur. Il y a sept ans aurait déjà eu des rhumatismes pour lesquels il s'alita : depuis ressentait toujours quelques douleurs dans les genoux.

Il y a huit jours point de côté vers l'angle de l'omoplate gauche qui a disparu il y a deux jours. Toux et expectoration légères.

Entre à l'hôpital le 5 juin 1883. — Etat actuel : Face pâle, tempérament lymphatique. Langue blanche, humide; température 40 pouls 152; respiration 40. Le coup-de-pied gauche présente de la tuméfaction avec rougeur très-vive au niveau de la malléole interne;

douleurs vives à la pression au-dessous de la malléole interne : douleurs vives également à la partie supéro-externe de la rotule gauche ; léger gonflement à ce niveau.

A droite, douleurs au-dessus de la rotule et sensibilité au niveau du tendon rotulien ; le malade fléchit difficilement les genoux et avec douleurs.

A l'épaule droite légère sensibilité mal localisée ; les mouvements sont possibles. — Pointe du cœur au sixième espace, un peu en-dehors de la ligne mamillaire ; frémissement cataire systolique assez intense. Bruits du cœur fréquents, tumultueux. Respiration et sonorité normales en avant. En arrière dans la fosse sus-épineuse gauche, inspiration nette, expiration souflée ; dans la fosse sous-épineuse respiration rude avec râles crépitants à la partie inférieure de la fosse sous-épineuse ; au-dessous de l'omoplate râles sous-crépitaants. A droite respiration nette dans la fosse sus et sous-épineuse ; quelques râles crépitants vers l'angle de l'omoplate ; respiration nette à la base.

Le malade prend Phénacétine 1 gramme dans l'après-midi du 6 juin.

7 juin. — Accuse toujours une douleur dans le coude-pied gauche, mais elle est beaucoup moindre et la pression est facilement supportée. Dans la nuit a eu des douleurs vives au-dessous de la malléole externe gauche. Le genou gauche n'est plus douloureux ; douleurs vives au bord supérieur de la rotule droite, au bord interne et au niveau du tendon. Se plaint de sensibilité vers l'épaule droite ; pas de douleurs à la pression.

Persistance de la matité à la base droite. Expiration soufflée au sommet droit : respiration nette dans la fosse sous-épineuse ; râles secs et quelques râles sous-crépitanants à la base droite ; souffle net au sommet gauche ; respiration soufflée et inspiration rude dans fosse sous-épineuse ; quelques râles secs vers l'angle de l'omoplate ; respiration nette à la base gauche. Prend Phénacétine 1 gr. 50 de une heure à 6 heures de l'après-midi.

8 juin. — Plus de douleurs au niveau des genoux ; plus de douleurs au niveau de la malléole externe gauche ; plus de douleurs au niveau de la malléole interne, mais rougeur légère. Sensibilité au-dessous de la malléole interne droite ; douleurs vives au niveau de l'articulation acromio-claviculaire droite. Inspiration rude, et expiration légèrement soufflée dans les deux fosses sus-épineuses ; respiration rude dans la fosse sous-épineuse gauche ; souffle tubaire avec quelques râles à la base ; respiration rude avec expiration soufflée dans la fosse sous-épineuse droite ; respiration soufflée avec râles crépitants à la base droite. En avant respiration nette.

Prend Phénacétine 2 grammes dans l'après-midi.

9 juin. — Les douleurs ont diminué dans la journée et la douleur de l'épaule droite a disparu dans la nuit. Le malade a senti dans la nuit quelques douleurs à l'épaule gauche, qui ont disparu. N'a plus de sensibilité au-dessous de la malléole interne droite ; n'a plus de douleurs au niveau des articulations ; sensibilité légère au niveau de la tête et du quart supérieur du péroné.

En arrière, respiration soufflée dans les 2 sommets ; respiration rude dans la fosse sous-épineuse gauche ; souffle nasoné à la base gauche ; le souffle est moindre à la base droite.

Suppression de la Phénacétine. Les douleurs n'ont plus reparu ; est sorti guéri le 8 juillet.

Cette observation est curieuse à plusieurs points de vue ; elle nous montre, en effet, qu'il a fallu de fortes doses pour obtenir une action analgésique complète, que la Phénacétine n'empêcha pas le rhumatisme de se localiser sur d'autres articulations, qu'elle n'empêche pas non plus la production des manifestations pleuro-pulmonaires.

OBSERVATION II.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU. — (Résumé).

F..., 29 ans, ouvrière on chaussures, entre à l'hôpital le 22 avril ; on constate : Température 39°6, pouls 96 ; gonflement avec douleurs vives au poignet droit, dans le coude et dans l'épaule droite ; idem dans le cou-de-pied gauche, au genou et dans l'articulation de la hanche ; quelques douleurs peu vives dans le poignet gauche.

Prend Phénacétine un gramme à midi.

23 avril. — Temp. de la veille : 12 h. — 39°5 ; 1 h. — 39°2 ; 2 h. — 39°8 ; 3 h. — 38°8 ; 4 h. — 38°6 ; 5 h. — 38°6 ; 6 h. — 38° 4. Sueurs abondantes.

Les douleurs ont beaucoup diminué dans la nuit ; la malade peut remuer les bras. Poignet droit n'est plus

sensible; légère sensibilité et rougeur dans le poignet gauche. Coude droit, épaule droite, cou-de-pied gauche, genou gauche et hanche gauche sont dégagés. Légère sensibilité à la partie externe de la cuisse.

Prend Phénacétine 1 gr. 50 de midi à 5 heures.

24 avril. — Temp. de la veille : 12 h. — 39°6; 1 h. — 39°; 2 h. — 38°8; 3 h. — 38°2; 4 h. — 37°8; 5 h. — 37°5. Sueurs abondantes de 12 1/2 à 6 heures.

Toutes les articulations sont dégagées excepté celle de l'épaule gauche, prise depuis hier soir à 4 heures et sensible à la pression.

Prend Phénacétine 1 gr. 50 avec un granule d'atropine.

25 avril. — Temp. de la veille : 12 h. — 39°6; 1 h. — 39°2; 2 h. — 38°6; 3 h. — 38°4; 4 h. — 38°4. Pas de sueurs.

N'a plus aucune douleur. Suppression de la Phénacétine.

26 avril. — Douleurs légères à la face palmaire du poignet; douleurs avec léger épanchement dans le genou gauche.

Prend Phénacétine 1 gr. 50 de midi à 5 heures avec un granule d'atropine.

27 avril. — Temp. de la veille : 12 h. — 39°; 1 h. — 36°8; 2 h. — 38°2; 3 h. — 37°8; 4 h. — 37°2; 5 h. — 36°6. Pas de sueurs.

La douleur existe encore au poignet — diminuée dans le genou gauche. Sensibilité et gonflement derrière la malléole droite.

Prend Phénacétine 2 grammes avec un granule d'atropine.

28 avril; — Temp. de la veille : 12 h. — 38°; 2 h. — 37°; 4 h. — 37°; 6 h. — 36°2; 6 h. 1/2 — 36°. Pas de sueurs.

Les douleurs se sont dissipées dans la nuit; ce matin a encore une légère douleur à la face palmaire du poignet droit.

Suppression de Phénacétine.

29 avril. — Douleurs vives dans la bourse prérotulienne du genou gauche.

Prend Salycilate de soude 4 grammes.

1^{er} mai. — N'a plus aucune douleur. Suppression du Salycilate.

2 mai. — Douleur légère aux 2 genoux et au coude droit.

3 mai. — Accuse une douleur au niveau de la rotule droite. Phénacétine 1 gramme.

4 mai. — Temp. de la veille : 1 h. — 37°4; 2 h. — 37°; 3 h. — 36°8; 4 h. — 36°2; 5 h. — 36°. La douleur a presque totalement disparu.

5 mai. — Va bien.

6 mai. — Douleurs vives dans les deux genoux, légères dans les deux hanches, les deux épaules et au poignet gauche. Salycilate de soude 4 grammes.

7 mai. — Les douleurs n'ont pas complètement disparu; douleurs légères à la pression dans les deux genoux et dans les deux hanches. Membres supérieurs dégagés.

8 mai. — Va bien.

9 mai. — Gonflement avec douleurs légères dans la main gauche et dans les deux genoux.

Phénacétine 1 gramme.

10 mai. — Légère sensibilité à la face dorsale de la main gauche.

Suppression de Phénacétine.

11 mai. — Va bien.

Cette observation contient un enseignement : nous voyons, en effet, que malgré l'administration de fortes doses de Phénacétine, suffisantes pour combattre avec succès la fièvre et les douleurs, la maladie n'en a pas moins continué son évolution ; nous avons alors prescrit du Salicylate de soude, qui a pu également calmer les douleurs, mais n'a pu empêcher le rhumatisme de se localiser sur de nouvelles articulations. L'analogie entre ces deux médicaments paraît ainsi complète : les deux calment les douleurs ; ni l'un ni l'autre ne peut juguler la maladie.

OBSERVATION III.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU. — (Résumé).

B... Joseph, 34 ans, journalier. Atteint de rhumatisme articulaire depuis 4 semaines. Entre à l'hôpital le 13 mars, on constate : Température 37°6, pouls 76. Sensibilité à la pression au niveau des articulations sterno et acromio-claviculaires ; la tête de l'humérus est sensible ; sensibilité à l'articulation péronéo-tibiale gauche.

Prend Phénacétine, 1 gramme dans la matinée.

14 mars. — A dormi jusqu'à 3 heures. Les douleurs sont moins fortes, mais persistent.

15 mars. — Disparition presque complète des douleurs.

16 mars. — Va bien.

Nous pourrions multiplier les observations, mais cela nous paraît superflu, l'action de la Phénacétine étant toujours restée identique.

CHAPITRE III.

ACTION HYPNOTIQUE ET ANTIPOLYURIQUE.

Que dire des effets hypnotiques de la Phénacétine ? Nous ne croyons pas que ce médicament possède des propriétés soporifiques directes ; mais calmant les douleurs ce médicament procure au malade un soulagement qui lui permet le repos et le sommeil ; l'action hypnotique est une action indirecte de la Phénacétine.

Miraschi et Rifat (1) prétendent avoir traité avec succès par la Phénacétine un cas de polyurie nerveuse. Le docteur Gaiffe (2) rapporte deux autres cas également favorables. Dans l'un 60 centigr. de Phénacétine firent tomber en 2 jours la quantité d'urine de 6500 c. c. à 4225, mais le médicament ayant manqué on ne put continuer le traitement. Dans l'autre la quantité d'urine fut amenée de 4 litres à 1500 cent. c. ; dès qu'on cessait le médicament la polyurie reparaissait.

Dans nos observations nous n'avons pas été aussi heureux. Nous avons, en effet, expérimenté la Phénacétine dans un cas de diabète insipide et dans un cas de diabète sucré ; nous n'avons pas constaté d'action bien nette du médicament sur la quantité des urines émises. Aussi croyons-nous que de nouvelles expériences sont nécessaires pour pouvoir affirmer cette action antipolyurique de la Phénacétine.

(1) Loco citato.

(2) Loc. cit.

CONCLUSIONS

I. — La Phénacétine appartient, par sa composition chimique, à la série aromatique; elle présente trois variétés: l'ortho, la méta, la paraphénacétine; cette dernière est seule employée en médecine.

II. — A dose physiologique et donnée à un sujet sain, la paraphénacétine n'a aucune action sur la température ni sur les combustions; elle agit sur le système nerveux en diminuant la sensibilité cutanée.

III. — A dose toxique, elle paraît augmenter la sécrétion biliaire et produire la mort par arrêt des mouvements respiratoires.

IV. — Chez les fébricitants, la paraphénacétine produit des effets antithermiques puissants; son action commence en moyenne au bout d'une heure, atteint son maximum au bout de deux heures et s'éteint au bout de cinq ou six heures.

V. — L'action de la Phénacétine sur la circulation et la respiration est à peu près nulle.

VI. — La paraphénacétine possède des propriétés analgésiques; elle paraît réussir surtout dans les névralgies; cette action commence en moyenne au bout d'une demi-heure et atteint son maximum au bout d'une heure.

VII. — La paraphénacétine doit être recommandée surtout contre les douleurs du rhumatisme articulaire ; elle agit dans cette affection à la fois comme antithermique et comme analgésique.

VIII. — La paraphénacétine ne paraît avoir aucune action sur l'évolution générale de la maladie.

IX. — La paraphénacétine peut produire des accidents tels que cyanose, sueurs, hypothermie, frisson ; l'administration prudente de la Phénacétine fait éviter à coup sûr la cyanose et l'hypothermie ; les autres accidents ne constituent que des inconvénients légers.

X. — La dose de Phénacétine employée doit varier suivant la nature de l'affection.

VU :

Le Président de la thèse,

Nancy, le 27 mai 1889,

BERNHEIM.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 27 mai 1889

Le Recteur,

MOURIN.
